



UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA

CENTRO REGIONAL DAS BEIRAS

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

*Lesões Ulcerativas da Cavidade Oral e a
Importância do Diagnóstico Diferencial - Estudo Observacional*

*Dissertação de Tese apresentada à Universidade Católica Portuguesa
Para obtenção do grau de mestre em Medicina Dentária*

Por

Tiago Miguel Monteiro Paiva

Viseu, Fevereiro de 2013



UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA

CENTRO REGIONAL DAS BEIRAS

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

*Lesões Ulcerativas da Cavidade Oral e a
Importância do Diagnóstico Diferencial - Estudo Observacional*

*Dissertação de Tese apresentada à Universidade Católica Portuguesa
Para obtenção do grau de mestre em Medicina Dentária*

Por

Tiago Miguel Monteiro Paiva

Orientador: Professor Doutor Rui Amaral Mendes

Co-orientador: Professor Dr. João Tinoco Torres

Viseu, Fevereiro de 2013

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Rui Amaral Mendes

Ao Professor Dr. João Tinoco Torres

Pela disponibilidade, colaboração e conhecimentos partilhados
em todas as fases que conduziram à concretização deste trabalho;

Aos meus colegas

Pelas experiências e amizades partilhadas nestes anos;

Aos meus pais

Obrigado por tudo o que me proporcionaram ao longo da vida,
especialmente pela paciência e incentivo durante o meu percurso académico.

Resumo

As úlceras orais constituem um tipo de lesão que possui elevado índice de prevalência na mucosa oral. Este tipo de lesões, na maioria das vezes, possuem aparência clínica similar, no entanto, a sua etiopatogenia pode ser variada. A etiologia pode ser local através de irritação mecânica, malignidade e reações adversas a fármacos ou representar uma manifestação de diversas patologias sistêmicas, tais como doenças mucocutâneas, gastrointestinais e infecciosas.

O diagnóstico diferencial, realizado através da análise de todas as causas possíveis de ulceração da cavidade oral, é necessário para estabelecer um tratamento apropriado a cada paciente que apresente úlceras orais. Neste sentido e com o objetivo de contribuir para o estudo diferencial das lesões ulceradas, através da sua associação com doenças sistêmicas e realçando a importância da história clínica e do diagnóstico diferencial, realizou-se a análise de 20 casos clínicos de pacientes que apresentavam úlceras orais na Clínica Universitária da Universidade Católica – Pólo de Viseu. Os casos clínicos foram descritos, efetuando caracterização clínica de cada caso, avaliando a possível origem das lesões ulceradas através da recolha de toda a informação médica necessária e realizando uma análise crítica e cuidada da situação clínica de cada paciente.

Verificou-se que três pacientes avaliados apresentavam estomatite aftosa recorrente. As análises sanguíneas revelaram que existia uma diminuição dos valores normais de capacidade de fixação de ferro e ferritina em dois dos pacientes com ulceração recorrente. O tratamento de substituição administrado aos pacientes demonstrou ser eficaz, uma vez que se verificou a redução do número e severidade das úlceras orais, assim como da duração dos episódios recorrentes após um mês do tratamento. Em conclusão, pode afirmar-se que as deficiências de ferro e ferritina são parte integrante da patogénese da ulceração oral recorrente, conforme descrito anteriormente na literatura científica.

Palavras-chave: ulceração oral, úlceras orais recorrentes, classificação de úlceras orais, diagnóstico de úlceras orais, anomalias hematológicas, doenças sistêmicas e úlceras orais.

Abstract

Oral ulcers represent a type of lesion that has a high prevalence rate in the oral mucosa. This type of oral lesions often possess similar clinical appearance, however, their etiology may be varied. The etiology can be local via mechanical irritation, malignancy and drug reactions or it can be a manifestation of various systemic diseases, such as infections or mucocutaneous and gastrointestinal diseases.

The differential diagnosis, performed by analyzing all possible causes of oral ulceration, is necessary to establish an appropriate treatment for each patient with oral ulcers. In order to contribute to the differential study of ulcerated lesions, through its association with systemic diseases and revealing the importance of clinical history and differential diagnosis, it was conducted the analysis of 20 patients with oral ulceration at the Clinic of the Catholic University - Campus of Viseu. The clinical cases were described by performing the clinical characterization of each case, evaluating the possible origins of the ulcerated lesions and collecting all the necessary medical information to perform a careful and critical analysis of each patient's clinical status.

It was found that three of all the evaluated patients had recurrent aphthous stomatitis. Blood tests revealed that there was a decrease of the normal levels of iron-binding capacity and ferritin in two patients with recurrent ulceration. The replacement treatment given to the patients was effective, since it reduced the number and severity of oral ulcers, as well as the duration of the recurrent episodes after one month of treatment. In conclusion, it can be stated that iron and ferritin deficiencies are an integral part of the pathogenesis of recurrent oral ulceration, as previously described in the scientific literature.

Keywords: oral ulceration, recurrent oral ulcers, oral ulcer classification, oral ulceration diagnosis, hematologic abnormalities, systemic diseases and oral ulcers.

Índice

1. Introdução	1
1.1. Classificação das Úlceras Orais	4
1.2. Etiologia da Ulceração Oral	6
1.2.1. Úlceras Orais	6
1.2.1.1. Traumatismo	6
1.2.1.2. Estomatite Aftosa Recorrente	7
1.2.2. Manifestações Orais de Patologias Sistémicas	14
1.2.2.1. Infecções Virais	14
1.2.2.1.1. Herpes Simples	14
1.2.2.1.2. Infecção por VIH	18
1.2.2.2. Infecções Bacterianas	21
1.2.2.2.1. Gengivite Ulcerativa Necrosante	21
1.2.2.2.2. Sialometaplasia Necrosante	23
1.2.2.2.3. Sífilis	25
1.2.2.3. Doenças Mucocutâneas	28
1.2.2.3.1. Doença de Behçet	28
1.2.2.3.2. Pênfigo	34
1.2.2.3.3. Eritema Multiforme	36
1.2.2.3.4. Líquen Plano	40
1.2.2.3.5. Lúpus Eritematoso	43
1.2.2.4. Doenças Gastrointestinais	48
1.2.2.4.1. Doença Celíaca	48
1.2.2.4.2. Doença de Crohn	52
1.2.2.4.3. Colite Ulcerativa	57
1.2.2.5. Neoplasias Malignas	59
1.2.2.5.1. Carcinoma das Células Escamosas	59
1.2.3. Úlceras Orais de Origem Iatrogénica	64
1.2.3.1. Mucosite induzida por Tratamento de Cancro	64
1.2.3.2. Ulceração provocada por Fármacos	67
2. Objetivo	71
3. Materiais e Métodos	73
3.1. Desenho do Estudo e Amostra	74

3.2. Recolha de Dados	74
4. Descrição dos Casos Clínicos	75
4.1. Caso clínico 1:	76
4.2. Caso clínico 2:	78
4.3. Caso clínico 3:	81
4.4. Caso clínico 4:	85
4.5. Caso clínico 5:	87
4.6. Caso clínico 6:	90
4.7. Caso clínico 7:	93
4.8. Caso clínico 8:	96
4.9. Caso clínico 9:	99
4.10. Caso clínico 10:	102
4.11. Caso clínico 11:	105
4.12. Caso clínico 12:	108
4.13. Caso clínico 13:	111
4.14. Caso clínico 14:	114
4.15. Caso clínico 15:	117
4.16. Caso clínico 16:	120
4.17. Caso clínico 17:	122
4.18. Caso clínico 18:	125
4.19. Caso clínico 19:	131
4.20. Caso clínico 20:	134
5. Resultados	139
6. Discussão	141
7. Conclusão.....	161
8. Bibliografia	165
9. Índice de Tabelas	187
10. Índice de Imagens.....	189
11. Anexos.....	193

1. INTRODUÇÃO

A doença oral possui um efeito negativo sobre o bem-estar do paciente e sobre a sua qualidade de vida. É, por isso, importante, a manutenção da saúde oral através da higiene correta e regular realizada pelo paciente, assim como, através do diagnóstico e controle de patologias que afetam a cavidade oral pelo médico dentista. O médico dentista deve realizar, sempre que possível, um diagnóstico precoce e eficaz das lesões orais, permitindo o estabelecimento de um plano de tratamento adequado para as variadas patologias que podem surgir na cavidade oral. [1]

As úlceras orais constituem um tipo de lesão que possui elevado índice de prevalência na mucosa oral. A ulceração constitui uma perda de continuidade do epitélio oral que tipicamente expõe terminações nervosas da lâmina própria, resultando, na maioria das vezes, em sintomatologia dolorosa. [2] Neste sentido, uma úlcera é uma lesão que se forma através da perda de conteúdo pertencente ao epitélio e ao tecido conjuntivo subjacente. [3]

As úlceras orais, na maior parte dos casos, possuem aparência clínica similar, no entanto, a sua etiopatogenia pode ser variada, podendo ser uma manifestação de diversas patologias sistêmicas, incluindo doenças reativas, infecciosas, imunológicas e neoplásicas. Impõe-se, desta forma, a necessidade de realização de um diagnóstico diferencial exímio. A história clínica, o exame físico e o resultado de exames complementares são importantes para o processo de diagnóstico. A informação relativa aos fatores iniciantes, fatores de agravamento, fatores de alívio, assim como frequência das lesões é importante. Uma história clínica completa e precisa é um componente crítico no desenvolvimento de um correto diagnóstico. [4]

O nível de desconforto provocado pela presença de úlceras na cavidade oral é variável, uma vez que os pacientes possuem diferentes reações relativamente à ulceração oral. A dimensão de uma úlcera não é proporcional ao grau desconforto desencadeada pela lesão, ou seja, um paciente que apresente úlceras orais de maior dimensão pode possuir um menor desconforto quando comparado com um paciente com úlceras de menor tamanho (podem possuir nível de desconforto superior). Este fator é importante na elaboração de um diagnóstico diferencial, dado que, na maioria das vezes, a ulceração correspondente a patologias mais graves pode ser caracterizada pela ausência de dor. [2]

Este trabalho tem como objetivo principal valorizar o diagnóstico diferencial das lesões ulceradas orais. Em primeiro lugar, realizar-se-á a análise de várias patologias que afetam a cavidade oral e se manifestam através da ulceração oral. Cada patologia será descrita, apresentando a etiopatogenia, epidemiologia, características clínicas, métodos de diagnóstico e tratamento da doença. A revisão bibliográfica foi efetuada recorrendo à base de

dados de artigos médicos Pubmed/Medline. A pesquisa foi realizada no período de tempo compreendido entre 2001 e 2012 em revistas de língua inglesa, portuguesa, francesa e espanhola. A informação recolhida foi selecionada de modo a utilizar apenas artigos selecionados do tipo *Randomized Controlled Trial*, *Review* e *Case Reports* que apresentassem interesse para o tema e objetivo do trabalho presente.

A segunda parte deste trabalho corresponde à descrição de casos clínicos de pacientes da Clínica Universitária da Universidade Católica de Viseu procedendo à caracterização clínica de cada caso, estudando a possível origem de lesões ulceradas através da recolha de toda a informação necessária e realizando uma análise crítica e cuidada da situação clínica de cada paciente.

O objetivo primordial desta monografia consiste em contribuir para o estudo diferencial das lesões ulceradas, a sua associação com doenças sistémicas e revelar a importância da história clínica e do diagnóstico diferencial na elaboração de um plano de tratamento adequado.

1.1.Classificação das Úlceras Orais

As lesões ulceradas orais podem ser classificadas em dois grandes grupos segundo o modo de surgimento e tempo de permanência na cavidade oral. Segundo este critério, podem ser divididas em agudas ou crônicas. [5] Uma úlcera aguda surge na cavidade oral após evento traumático e permanece na cavidade oral durante uma curta duração, normalmente até 7 a 10 dias se a causa for eliminada. Por outro lado, a úlcera crônica possui um aparecimento insidioso e permanece na cavidade oral durante um longo período de tempo. Uma vez formada, a úlcera oral vai estar sujeita a irritação contínua devido à ação da saliva e da microflora oral. Este processo favorece a evolução de uma lesão inflamatória aguda para uma lesão ulcerada crônica. [1] O período de tempo que permite considerar uma úlcera aguda ou crônica não é consensual, no entanto, é genericamente aceite que uma úlcera que permanece na cavidade oral por um período de tempo superior a 2 semanas é considerada crônica. [6]

As úlceras reativas agudas exibem sinais e sintomas clínicos de inflamação aguda incluindo, edema, variados graus de dor, halo eritematoso e centro amarelado. As úlceras reativas crônicas podem ser causa de dor de intensidade fraca ou pode até verificar-se inexistência de dor. Este tipo de lesões apresentam-se recobertas com uma membrana amarelada central com margens elevadas que podem evidenciar hiperqueratose. A formação de cicatriz ou a infiltração crônica de células inflamatórias provoca induração que pode estar presente neste tipo de lesões. [4] Histologicamente as úlceras orais agudas apresentam perda de epitélio que é substituído por uma rede de fibrina contendo predominantemente neutrófilos. A base ulcerada contém capilares dilatados e, com a evolução, tecido de granulação. A regeneração do epitélio inicia-se nas margens da ulceração, com movimentação de células proliferativas para o tecido de granulação. As úlceras crônicas possuem, também, uma base de tecido de granulação, com tecido de cicatrização profundo. O trauma contínuo ou a existência de fatores tecidulares locais não favoráveis pode, ocasionalmente, impedir a regeneração epitelial. [4]

As úlceras orais podem possuir uma origem sistêmica. O local afetado, duração e frequência de recorrências de lesões ulceradas é determinado pela condição sistêmica subjacente. [2] As úlceras agudas mais comuns incluem úlceras traumáticas, estomatite aftosa recorrente, infecções virais e bacterianas. [5, 7] Por outro lado, o líquen plano, cancro oral, pênfigo vulgar, lúpus eritematoso e úlceras induzidas por fármacos constituem o grupo de úlceras orais crônicas. [6]

As úlceras orais podem ainda ser classificadas em primárias e secundárias. Uma úlcera é considerada primária quando a lesão não é precedida por outra lesão prévia. As úlceras são designadas secundárias quando se originam através da rutura de uma vesícula ou bolha. Neste sentido, as úlceras presentes na cavidade oral de pacientes que possuem patologias vesiculobolhosas ou ulceração devida a infeção por herpes simples são classificadas como úlceras secundárias. [5]

1.2. Etiologia da Ulceração Oral

As úlceras orais possuem uma etiologia variada, o que representa um desafio quando se pretende a determinação do diagnóstico clínico definitivo. Neste sentido, esta secção apresenta uma revisão da etiologia local e das patologias que se podem manifestar sob a forma de úlceras orais, referenciando a etiopatogenia, características clínicas, diagnóstico e tratamento associados a cada doença.

1.2.1. Úlceras Orais

1.2.1.1. Traumatismo

As úlceras traumáticas são uma das lesões mais comuns dos tecidos moles da cavidade oral. As lesões são consideradas traumáticas, uma vez que se originam devido a uma irritação mecânica, térmica, elétrica ou química, existindo, portanto, uma relação causa-efeito. [3, 5]

O trauma provocado por um dente fraturado ou pelo trauma contínuo de uma prótese mal ajustada pode ser a origem deste tipo de traumatismo. [8] As úlceras provocadas por próteses dentárias são caracterizadas por dor aguda de intensidade moderada e por área central branca ou amarelada com um halo eritematoso. [1] Lesões autoinfligidas podem, por vezes, ser observadas na mucosa oral de crianças e pacientes com alterações mentais. [9-10] As úlceras traumáticas autoinfligidas podem ser também causadas por escovagem inadequada e mordida pós-anestesia da língua e lábio. [11] O paciente pode também provocar úlceras traumáticas através da mordida da mucosa inadvertidamente ou devido a hábito inconsciente. Este tipo de lesão ocorre usualmente na mucosa jugal, lábio inferior ou língua. [1]

A irritação química também é causa de ulceração provocada por trauma pela exposição a substâncias ácidas ou básicas. [3] As úlceras provocadas por substâncias químicas têm sido relacionadas com o ácido acetilsalicílico tópico, suplementos pancreáticos, bifosfonatos, ácido tricloroacético e alguns produtos de cuidado oral, principalmente em pacientes com dificuldade em deglutir devido ao contacto oral prolongado a tais substâncias. [12-13] Lesões orais também têm sido originadas através da aplicação tópica de cocaína. [7]

Queimaduras elétricas da cavidade oral são raras, no entanto, existem casos descritos na literatura relacionados com mordedura de cabos, tomadas ou fichas elétricas por crianças. [7]

As úlceras também podem ser produzidas pelo contacto direto com alimentos excessivamente quentes ou frios. [14] As queimaduras térmicas associadas à ingestão de alimentos com temperatura elevada aparecem predominantemente na língua e palato. [1]

As úlceras traumáticas são caracterizadas como episódios de curta duração, dolorosos e cujo tratamento consiste na remoção do agente etiológico. A ação continuada do agente etiológico pode estar na origem da recorrência da patologia. [1]

1.2.1.2. Estomatite Aftosa Recorrente

A estomatite aftosa recorrente (EAR) é caracterizada pelo aparecimento de úlceras múltiplas, recorrentes, circulares a ovais com fundo amarelo-acinzentado e halo eritematoso que surgem inicialmente durante a infância ou adolescência. Os pacientes com estomatite aftosa recorrente não apresentam outras alterações clínicas para além da ulceração oral. [15-16]

Epidemiologia

A estomatite aftosa recorrente é uma das patologias mais comuns da cavidade oral com prevalência variada dependendo das populações estudadas, afetando, em média, 20% da população mundial. Normalmente inicia-se na infância, adolescência ou na fase adulta jovem abaixo dos 30 anos, diminuindo em prevalência e severidade com o avançar da idade. [17] A estomatite aftosa recorrente é o tipo de ulceração recorrente oral mais comum em pacientes com idade compreendida entre os 10 e 19 anos. A prevalência da patologia é superior em indivíduos do sexo feminino, pacientes sujeitos a elevado stress e nos grupos socioeconómicos elevados. [18]

Etiopatogenia

A etiologia e patogénese da EAR permanecem desconhecidas. É provável que em indivíduos geneticamente predispostos, a disfunção imunitária associada a fatores iniciadores facilite o desenvolvimento de estomatite aftosa. Os mecanismos imunológicos desempenham um papel fundamental no início da ulceração oral. No entanto, os pacientes com EAR possuem predisposição genética que inclui uma frequência aumentada dos tipos HLA A2, A11, B12 e DR2. [19]

A disfunção imunitária pode estar relacionada com o aumento de subpopulações de linfócitos T (CD4+ e CD8+), assim como de níveis de interleucinas séricas que podem provocar alteração nas moléculas de adesão celulares que são essenciais na manutenção estável do epitélio oral. [17] A resposta imunitária mediada por células envolve as células T com a libertação de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) por estas células e por macrófagos e basófilos. Esta interleucina inflamatória possui efeito quimiotático nos neutrófilos promovendo a iniciação da inflamação aguda e a expressão de complexos MHC. Isto resulta na ativação de células T citotóxicas (CD8+) e destruição de células epiteliais alvo.

Foi sugerido que uma reação imunológica direcionada para proteínas *heat shock* streptocóccicas pode estar na origem da patologia, pois pode existir reatividade cruzada entre a mucosa oral e as proteínas referidas. A EAR pode, deste modo, representar uma resposta mediada por células T a antígenos de *Streptococcus sanguis* em que existe uma reatividade cruzada com proteínas *heat shock* mitocondriais provocando dano na mucosa oral. [20]

Para além do mecanismo citotóxico, parece existir um mecanismo mediado por linfócitos B envolvendo citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos e, possivelmente, a formação de complexos imunitários. Apesar de complexos imunitários não terem sido demonstrados fidedignamente na EAR, os depósitos imunitários estão presentes em espécimes de lesões biopsadas. [21-22]

Diferentes tipos de citocinas podem contribuir para a patogénese das lesões orais na EAR tais como, IL-2, IL-6 e IL-10. Níveis elevados de IL-2 e TNF- α e baixos níveis de IL-10 foram descritos na mucosa lesionada de pacientes com EAR. A citocina IL-10 estimula a proliferação epitelial no processo de cicatrização e, portanto, os níveis baixos desta citocina em pacientes com EAR podem atrasar a epitelização e prolongar a duração das lesões. [23-26] As células *natural killer* ativadas pela IL-2 estão presentes durante fases ativas, diminuindo durante períodos de remissão. A prostaglandina salivar E2 e o fator de crescimento epidérmico podem auxiliar na cicatrização da mucosa. Ambos estão reduzidos nas fases iniciais da formação da lesão e aumentam durante a fase de cicatrização. [27]

Vários fatores locais e sistémicos foram implicados no início da EAR ou na complicação da patologia. Os fatores locais incluem:

- Trauma mecânico (provocados por mastigação e escovagem incorreta ou existência de prótese dentária mal ajustada), térmico ou químico. A EAR tem sido associada à ação irritante local provocada pelo lauriléter sulfato de sódio (surfactante utilizado em vários tipos de pasta dentífrica); [17]

- Hipersensibilidade a determinados alimentos (chocolate, queijo, limão, tomate), muitas vezes associada a atopia. [28-29]
- Cessação de tabagismo. O tabaco provoca um aumento da queratinização da mucosa que pode atuar como uma barreira mecânica e química da mucosa oral a agentes microbianos ou traumas *minor*. Por outro lado, um metabolito da nicotina designado de cotinina, possui propriedades anti-inflamatórias similares ao seu precursor, desencadeando o bloqueio da produção de múltiplas citocinas inflamatórias. O aumento da queratinização e a diminuição da produção de citocinas inflamatórias permite que a mucosa seja menos suscetível à ulceração. [30] Os indivíduos não fumadores possuem uma diminuição da queratinização da mucosa estando mais predispostos ao surgimento de lesões epiteliais. [31]

Os fatores sistêmicos que podem conduzir a EAR são os seguintes:

- Genética. Existe agregação familiar e alguns estudos correlacionam a estomatite aftosa recorrente a antígenos HLA. [32-33] A probabilidade de desenvolver lesões aftosas é de 90% em pessoas que possuam dois progenitores que os apresentem; [19]
- Desequilíbrio imunitário relacionado com eventos imunitários desencadeados por imunodeficiência transitória; [34]
- Deficiência de vitaminas e minerais como o ferro, ácido fólico e vitamina B12; [17]
- Alterações hormonais. A EAR tem sido, muitas vezes, associada ao ciclo menstrual, não estando esta associação claramente estabelecida; [17]
- Stress. Possui um papel importante como fator desencadeante ou modificador em vez de causador da EAR. [35]

Características Clínicas

As lesões são iniciadas pela formação de um foco inflamatório sob a forma de máculas eritematosas dolorosas. A EAR possui três formas de apresentação: *minor*, *major* e herpetiforme.

A forma *minor* é a mais comum, afetando 80 a 85% dos pacientes com EAR. [36] Este subtipo de EAR é caracterizado pelo aparecimento de uma ou várias úlceras (inferior a cinco) com uma dimensão compreendida entre 3 a 10mm [37] As úlceras são circulares ou ovais, usualmente com pseudomembrana branca-acinzentada e halo eritematoso, sendo a dor extrema uma característica das lesões. [20] Ocorre em superfícies não queratinizadas

particularmente na mucosa labial, jugal, pavimento oral e superfície lateral e ventral da língua e é pouco comum na gengiva, palato e dorso da língua. As úlceras desaparecem após 10-14 dias sem formar cicatriz. [4, 36] A variabilidade no tempo de recuperação da lesão depende da área afetada e da existência de superinfecção. [19] A frequência de recorrência é muito variável consoante o paciente, mas geralmente aparecem em intervalos de tempo de 3 a 4 meses. [38] Os nódulos linfáticos parotídeos, submandibulares e cervicais profundos podem ser palpáveis e sensíveis dependendo da severidade e número de lesões ulceradas presentes na cavidade oral. [15]

A forma *major* é a forma de EAR mais severa, afetando 10% dos pacientes. [4] Afeta tipicamente mucosa queratinizada e não queratinizada, existindo predileção pela porção posterior da cavidade oral, particularmente o palato mole e parede faríngea ou faces tonsilares. [19] Ocorre sob a forma de uma única ou várias úlceras (inferior a cinco) que podem exceder 1cm de diâmetro. [8, 20] As úlceras são mais profundas, largas e permanecem durante mais tempo na cavidade oral com formação de cicatriz. [37] A úlcera envolve a submucosa profunda e os tecidos subjacentes em vez de estar limitada à lâmina própria e submucosa superficial como acontece com a EAR *minor*, contribuindo para a formação de cicatriz. As úlceras apresentam um perfil crateriforme com margens irregulares. [39] Cursam com dor intensa que pode ser acompanhada de disfagia ou disfonia, linfadenopatia e perda de peso devido à dificuldade de alimentação. Surge após a puberdade e persiste até 20 anos. A cicatrização pode demorar 2 a 12 semanas a realizar-se. [4] A estomatite aftosa recorrente *major* pode estar associada com o vírus da imunodeficiência humana, devendo os clínicos investigar a presença de VIH em pacientes com úlceras aftosas de grande dimensão e de difícil cicatrização. [19, 40]

A forma herpetiforme compreende 1-10% dos pacientes com EAR e é caracterizada pela presença de múltiplas úlceras de pequena dimensão dispersas por toda a cavidade oral. [4] Este subtipo de EAR pode apresentar 10 úlceras orais recorrentes até 100 úlceras num determinado momento, cada uma com 2-3mm de diâmetro, com tendência para se fusionarem e formar úlceras maiores e irregulares. [19, 41] Afetam a parte anterior da cavidade oral, nomeadamente, superfície lateral, ventral, terço anterior e o pavimento da língua, sendo rara a presença de ulceração nos lábios. São predominantes no sexo feminino e tendem a aparecer numa idade mais tardia que outros tipos de EAR, ocorrendo na segunda e terceira décadas de vida. A cicatrização sucede em 1 a 4 semanas, desaparecendo sem originar cicatriz ou com formação de cicatrização em úlceras coalescentes. [17] Contrariamente à infeção primária pelo vírus herpes simples, os pacientes com EAR herpetiforme não experienciam os sintomas

sistêmicos prodrômicos, nem formação de vesículas ou envolvimento gengival ulcerativo extenso. [39]

Diagnóstico

O diagnóstico de EAR é realizado com base na história e exame clínico, uma vez que não existem testes laboratoriais específicos disponíveis para a patologia. [36] O diagnóstico de estomatite aftosa recorrente baseia-se principalmente em duas características: história de úlceras recorrentes desde a infância (apesar de um pequeno número de casos surgir mais tardiamente) e presença de úlceras únicas ou múltiplas com o aspeto típico redondo ou oval. [16] No entanto, o diagnóstico de pacientes que se apresentem assintomáticos não é possível. Deste modo, Baccaglini *et al* desenvolveram, recentemente, um questionário denominado RASDX que demonstrou ser eficaz no diagnóstico e na avaliação da prevalência da patologia ao longo do tempo baseado apenas na recolha de informação clínica e análise fotográfica de lesões anteriores. [42] Apesar da maioria dos casos de EAR serem idiopáticos, a execução de uma história cuidada e exame clínico deve ser realizada para excluir uma causa secundária. A queixa por parte do paciente de existência de diarreia persistente pode indicar a possibilidade de existência de doença de Crohn ou colite ulcerativa. A perda de peso e outros sinais de má absorção podem sugerir enteropatia sensível ao glúten (doença celíaca). A presença de ulceração genital deve levantar a suspeita de síndrome de Behçet. Dor ou edema articular ou uretrite sugerem a possibilidade de síndrome de artrite reativa (conhecida como doença de Reiter). As medicações também devem ser analisadas. Um estudo de caso-controlo revelou que a ulceração do tipo aftosa pode estar associada a anti-inflamatórios não esteroides e a vários bloqueadores beta. [16]

A ulceração crónica pode também indicar a presença de uma doença mucocutânea subjacente como o líquen plano, pênfigo ou penfigóide. A ulceração oral provocada por doenças mucocutâneas é facilmente distinguida da EAR, pois as úlceras não possuem a forma oval ou redonda característica. [16]

A execução de um hemograma total, estimacão de ácido fólico, vitamina B12, ferro e ferritina e testes de anticorpos anti-endomísio estão indicados quando existem suspeitas de deficiências de vitaminas, ferro, distúrbios imunitários e má-absorção (como na doença celíaca), respetivamente. [36]

Qualquer úlcera que persista por três ou mais semanas, quer sejam dolorosas ou não,

requerem avaliação mais aprofundada para descartar a possibilidade de origem infecciosa, cancerígena ou de outras condições mais complexas como a vasculite. [16]

Tratamento

O tratamento de EAR não é específico, sendo baseado primariamente em dados empíricos. Os objetivos da terapêutica incluem a gestão do comprometimento da função e da dor através da supressão da resposta inflamatória, assim como a redução da frequência do aparecimento de novas úlceras aftosas. [43] Quando se atinge um diagnóstico de estomatite aftosa recorrente, o clínico deve decidir se deve providenciar apenas cuidados paliativos ou estabelecer um plano de tratamento diferenciado e adequado à situação clínica geral do paciente. O paciente deve receber informações acerca da sua condição patológica, opções terapêuticas e o resultado esperado de cada um dos planos de tratamento apresentados. [19]

O primeiro passo para controlar a doença consiste na identificação e remoção/tratamento de fatores precipitantes antes de iniciar a terapia. Os pacientes devem reduzir o stress, eliminar trauma oral ou hábitos nefastos (morder mucosa jugal), excluir determinados alimentos da dieta e fármacos causadores de ulceração devem ser descontinuados. A deficiência de vitaminas ou ferro deve ser corrigida caso se verifique essa depleção. [19] As opções terapêuticas para a EAR incluem prescrição e administração de corticosteroides sistêmicos, antibióticos tópicos, imunomoduladores entre outros. [43] O tratamento de EAR depende do número de lesões, dimensão, duração e particularmente da frequência de recorrências. [8] No sentido de determinar estratégias que contribuíssem para o controlo da doença, Crispian Scully dividiu a EAR em três apresentações clínicas: tipo A, tipo B e tipo C. [36]

Tipo	Características	Tratamento
A	Episódios de EAR com duração de alguns dias, ocorrendo apenas algumas vezes num ano.	Medicação pode não ser indicada, eliminar fatores precipitantes. Anestésicos orais para aliviar dor.
B	EAR frequente e dolorosa, surge todos os meses do ano com duração de 3 a 10 dias; O paciente pode ter alterado a dieta e hábitos de higiene devido à dor.	Medicação é necessária neste tipo de EAR. Tratada com colutórios de clorhexidina, corticosteroides tópicos e sistêmicos.
C	Lesões ulceradas dolorosas, crônicas de EAR em que ocorre desenvolvimento de novas úlceras no curso da cicatrização de úlceras estabelecidas.	Tratada com corticosteroides tópicos e sistêmicos, imunossuppressores como dapsona, pentoxifilina e, por vezes talidomida.

Tabela n.º 1: Estratégias terapêuticas para EAR segundo apresentação clínica [36]

Os agentes tópicos são preferidos, uma vez que não demonstram efeitos adversos significativos, no entanto, em casos severos é necessário imunomodulação sistémica. Os corticosteroides tópicos são os mais utilizados, pois reduzem os sintomas, antecipam a cicatrização e reduzem a incidência e duração de novas úlceras. A maior preocupação é a supressão adrenal. [20] O colutório de clorhexidina também é utilizado, uma vez que permite reduzir a severidade, incidência e duração da ulceração. O colutório de triclosan possui propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e analgésicas que promovem a redução do número de úlceras a dor e da fase ulcerativa e alívio da dor. O colutório de cloridrato de benzydamina promove o alívio transiente dos sintomas, não acelerando a cicatrização. [20] Os pacientes com EAR frequente ou severa podem requerer tratamento imunossupressor sistémico. Corticosteroides sistêmicos como a aziotioprina e prednisolona são muitas vezes a primeira escolha. [44]

1.2.2. Manifestações Orais de Patologias Sistêmicas

1.2.2.1. Infecções Virais

As ulcerações orais também resultam da infecção por vírus, incluindo o herpes simples (VHS-1) e vírus da imunodeficiência humana (VIH) muitas vezes associado aos vírus Cocksackie, vírus Epstein-barr (VEB) e Citomegalovírus (CMV). [1]

1.2.2.1.1. Herpes Simples

O vírus herpes simples pertence à família dos vírus Herpesviridae, que compreende o vírus herpes simples 1 (VHS-1), vírus do herpes simples 2 (VHS-2), vírus varicela-zoster, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, herpesvírus humanos tipo 6 e 7 e sarcoma de Kaposi associado a herpesvírus. Estes vírus são incuráveis e persistem durante toda a vida do hospedeiro, por vezes na forma latente. [45]

Epidemiologia

O vírus herpes simples tipo 1 afeta 45 a 98% da população mundial e representa a maioria das infecções não genitais induzidas por herpesvírus. [45-46] A prevalência de VHS-1 varia de acordo com a raça, idade, localização geográfica e estatuto socioeconómico. [47-48] Nos países em vias de desenvolvimento a seroconversão ocorre mais cedo, atingindo um terço das crianças com 5 anos e cerca de 70 a 80% na adolescência. Comparativamente, os indivíduos de classe média e alta de países desenvolvidos são infetados mais tarde, ocorrendo a seroconversão em 20% das crianças com idade inferior a 5 anos, existindo um aumento de incidência de 20-40% na idade compreendida entre os 20 e 40 anos. A infecção por VHS-1 afeta, na idade de 5 anos, 35% de afro-americanos contrariamente a 18% de americanos caucasianos. [47]

Etiopatogenia

O principal meio de aquisição consiste na exposição direta de membranas mucosas ou pele lesada a secreções mucosas de um indivíduo com infecção primária ou recorrente. O vírus também pode ser transmitido por exposição a secreções mucocutâneas e gotículas respiratórias de indivíduos assintomáticos que estão infetados com o vírus. [41, 49] O VHS-1

está associado a infecção oral, faríngea, facial, ocular e do sistema nervoso central, sendo transmitido por secreções orais sem contacto genital. [47] O vírus VHS-1 pode permanecer viável na pele, roupa ou plástico por breves períodos, facilitando a transmissão através de contacto próximo não sexual, como beijos ou partilha de objetos pessoais. [45] Por outro lado, o vírus VHS-2 é transmitido maioritariamente por contacto sexual através de secreções sexuais, manifestando-se pela presença de lesões genitais e anais. [50] Uma infecção por VHS verdadeira refere-se ao primeiro episódio de herpes num indivíduo seronegativo para VHS-1 e VHS-2, sendo esta mais severa e associada a sinais e sintomas que permanecem durante um maior período de tempo. A infecção primária de VHS não verdadeira refere-se à aquisição de um tipo de vírus por um indivíduo que já se encontra infetado por outro subtipo de vírus. [45]

Características Clínicas

Gengivoestomatite Herpética:

A exposição primária a VHS-1 pode resultar numa síndrome conhecida como gengivoestomatite herpética aguda. [51] Esta patologia desenvolve-se após exposição primária ao vírus por indivíduos seronegativos ou por indivíduos que não produziram uma resposta de anticorpos adequada durante infecção prévia. [52] Classicamente ocorre na infância, 5 a 10 dias após exposição ao vírus herpes simples, afetando crianças com idades entre 1 a 5 anos, podendo também ocorrer em adultos. [49, 53] Apesar de ambos VHS-1 e VHS-2 poderem causar infecção primária oral, a maioria dos casos é devida a infecção por VHS-1. A gengivoestomatite herpética é precedida ou acompanhada por sensação de queimadura ou parestesia no local de inoculação, linfadenopatia submandibular, febre, mal-estar, mialgia, disfagia, perda de apetite e cefaleia. A principal característica é o aparecimento de um elevado número de vesículas transeuntes que rapidamente rompem originando ulcerações superficiais e dolorosas na cavidade oral e no tecido perioral. [41, 52] As superfícies queratinizadas e não queratinizadas podem estar envolvidas, estando as lesões usualmente localizadas na mucosa gengival e jugal. [51] As infeções primárias em adultos são menos propensas ao desenvolvimento de gengivoestomatite, mas podem produzir faringite semelhante à síndrome de mononucleose. [45] A infecção primária possui bom prognóstico, ocorrendo regressão das lesões após 10 a 14 dias. [51]

Herpes orofacial recorrente:

Após infecção primária, o vírus migra para o gânglio sensorial e permanece inativo. Uma nova erupção pode ocorrer após latência, sendo provocada por reativação do vírus de serótipo 1 (VHS-1). [52] Apesar da elevada prevalência de infecção por VHS-1 na população mundial, apenas 15 a 40% dos pacientes seropositivos experienciam sintomas de recorrência mucocutânea. Comparada com a infecção primária, os episódios recorrentes são menos severos e de menor duração com envolvimento sistêmico mínimo. As recorrências podem apresentar-se clinicamente desde pápulas eritematosas e vesículas a lesões ulceradas que afetam o tecido labial, sendo conhecidas como infecção de herpes simples labial recorrente. [54] O herpes simples labial pode ser precedido por dor focal, prurido, sensação de queimadura no futuro local da lesão em 60% dos pacientes. As lesões surgem após a fase prodrômica, coalescem e rompem, formando erosões superficiais que rapidamente formam crosta. As lesões cicatrizam sem formar cicatriz em menos de duas semanas. Na maioria dos casos ocorre recorrência uma ou duas vezes por ano, podendo existir pacientes com um mínimo de 6 surtos por ano (5 a 10% dos doentes). [45]

A infecção oral recorrente é devida ao VHS-1, ocorrendo, por vezes, no paciente imunocomprometido. O VHS possui afinidade pelas superfícies queratinizadas, existindo predileção para o envolvimento do palato duro, em detrimento de tecidos orais não queratinizados. A infecção intraoral recorrente é pouco comum, produzindo, no entanto, quando presente, vesículas e subsequentemente erosões nas superfícies queratinizadas como o rebordo alveolar, gengiva aderida, palato duro e dorso da língua. [55-56] As vesículas desenvolvem-se unilateralmente na região pré-molar e molar sem cruzar a linha média. [45] As lesões ulceradas podem afetar, ocasionalmente, locais atípicos como o pavimento oral e a mucosa jugal, mimetizando a infecção primária. As lesões em tecidos não queratinizados são mais sintomáticas e tendem a ser mais duradouras relativamente aos locais classicamente afetados. [54] As lesões podem ser únicas ou coexistir com herpes labial. Os sintomas prodrômicos são menos comuns. Em indivíduos saudáveis, ocorre resolução das lesões em aproximadamente 2 semanas. [56]

Diagnóstico

O modo de início, sintomas clássicos, a aparência e distribuição da lesão, a ausência de episódios herpéticos anteriores e a exposição reportada ao VHS-1, por vezes, permitem estabelecer o diagnóstico de gengivostomatite herpética. A presença de ulcerações orais

múltiplas, circulares, assim como presença de gengivite marginal generalizada são particularmente úteis no diagnóstico. [51] Os testes laboratoriais são utilizados para estabelecer o diagnóstico definitivo da patologia e incluem isolamento viral em cultura, exame citológico, estudo com imunofluorescência, biópsia tecidual, detecção de ADN viral através de PCR e testes serológicos. O método de diagnóstico mais rápido e menos dispendioso é o exame citológico, que consiste na recolha de conteúdo da base de uma vesícula recém-rompida, não permitindo, no entanto, a diferenciação entre infeção por vírus herpes simples ou herpes zoster. [45] O isolamento do vírus em cultura é o teste laboratorial “*gold standard*” que permite estabelecer um diagnóstico correto. O método referido está reservado a pacientes com lesões ativas, sendo necessário esperar dois a sete dias correspondentes ao tempo necessário para serem verificados efeitos citopáticos. [57] Este procedimento envolve a colheita de fluido da base de uma vesícula intacta, a sua transferência para um meio adequado, transporte em frio e inoculação para uma cultura de células apropriada. O objetivo desta técnica é detetar alterações degenerativas em células inoculadas com o vírus e classificá-lo como parte da família dos herpesvírus. [58]

Tratamento

O tratamento de infeções orais primárias em pacientes saudáveis consiste na administração *per os* de aciclovir, valaciclovir ou famciclovir durante um período de tempo de 7 a 10 dias. [57] O tratamento da gengivostomatite herpética é alcançado através da gestão da sintomatologia. O cuidado paliativo é realizado através da utilização de preparações orais contendo anestésicos tópicos como a lidocaína. [55] As crianças com a patologia beneficiam com a prescrição de analgésicos e antipiréticos que permitem alívio da febre e da sintomatologia dolorosa oral. [41] A suspensão oral de aciclovir com dosagem de 15mg/kg durante 3 dias de sintomas e com 5 tomas diárias durante os cinco dias seguintes demonstrou ser benéfico em pacientes pediátricos, uma vez que permite acelerar a cicatrização das lesões, reduzir a replicação viral e facilitar a mastigação. [45]

O tratamento de doença recorrente pode ser episódico (tratamento no início do surgimento dos sinais e sintomas de um surto) por 1 a 5 dias com o objetivo de diminuir os sintomas da infeção, ou pode ser um tratamento supressivo, diário, administrado de modo a prevenir o aparecimento de recorrências. Os sinais e sintomas associados a herpes labial são moderados e as lesões não tratadas usualmente desaparecem uma semana depois do seu aparecimento. A terapia antiviral deve ser iniciada aquando do surgimento de sinais

prodromicos ou nos primeiros sinais da patologia para que ocorra um efeito terapêutico eficaz. As terapias disponíveis incluem aciclovir tópico, aciclovir oral, penciclovir, docosanol e valaciclovir. O aciclovir administrado por via oral possui eficácia moderada no tratamento episódico, no entanto, quando se pretende um tratamento supressivo este fármaco possui eficácia elevada no tratamento de recorrência clínica e pode ser utilizado quando a reativação do vírus é mais comum, como no caso de exposição intensa à luz solar. [57]

1.2.2.1.2. Infecção por VIH

As úlceras recorrentes aftosas orais são uma complicação comum dos pacientes infetados com o vírus da imunodeficiência humana (VIH). A severidade das lesões usualmente está relacionada com o estágio de imunossupressão. [59]

Epidemiologia

A prevalência global de infecção por VIH do tipo 1 na presente década estabilizou nos 0.8%. Os adolescentes e adultos jovens com idade compreendida entre 15 e 24 anos representam 45% das novas infeções em todo o mundo. Os estudos epidemiológicos revelam uma elevada heterogeneidade epidemiológica local e regional. As taxas de infeção diminuíram em prevalência em determinadas regiões, tais como a África subsariana e aumentou em outras como é o caso da Ásia central e leste da Europa. A prevalência da patologia permanece relativamente estável na Europa central e ocidental. A transmissão heterossexual representa a maior parcela de transmissão na Europa ocidental. No entanto, a incidência aumentou em relações homossexuais do sexo masculino. A transmissão em pacientes que utilizam drogas injetáveis diminuiu, mas permanece o modo de transmissão maioritário na Estónia, Letónia, Lituânia e Polónia. [60]

Etiopatogenia

O vírus da imunodeficiência humana é transmitido, na maioria das vezes, durante a relação sexual. [61] As células dendríticas presentes na mucosa genital possuem grande afinidade para a glicoproteína de superfície viral gp120, presente no envelope do vírus, facilitando a apresentação do vírus a células suscetíveis. O ciclo de replicação do vírus inicia-se com a ligação da molécula gp120 ao recetor CD4+ da célula hospedeira. Após esta ligação

ocorre uma alteração conformacional que facilita a ligação a um co-recetor celular. Ocorre fusão com a membrana da célula hospedeira, estabelecendo-se a infeção. [62-63] Após a entrada na célula, o ARN viral é transcrito pela enzima transcriptase reversa formando uma molécula de ADN que é integrada como um pró-vírus no ADN cromossómico do hospedeiro. O ADN do pró-vírus serve como modelo para a formação de ARN viral e proteínas utilizadas na formação de novos vírus. [59] Ocorre disseminação do vírus para os órgãos linfocíticos, sendo este um passo *major* para o estabelecimento de uma infeção persistente e crónica. [64]

Características clínicas

As doenças oportunistas associadas ao VIH resultam da perda progressiva de imunidade mediada por células, que impede proteção contra variados microrganismos que, num sistema imunitário competente, seriam facilmente travados. A característica clássica do VIH é a depleção dos níveis de linfócitos T CD4+ circulantes e as consequências deste acontecimento. [59]

O curso da infeção por VIH pode ser dividido em infeção primária (ou aguda), infeção crónica (assintomática) e SIDA. A doença de estágio inicial manifesta-se através de candidíase oral e vulvovaginal, infeções pneumocócicas, tuberculose, reativação de infeção por vírus herpes simples e varicela-zoster. [59, 65] As infeções mais tardias incluem pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, esofagite fúngica (por *Candida albicans*), histoplasmose disseminada, encefalite toxoplásmica e meningite criptocócica. [59]

Manifestações orais

As lesões orais estão entre os primeiros sinais de infeção por VIH e podem predizer a progressão da SIDA. As lesões usualmente associadas com infeção incluem candidíase oral, infeção por herpes simples, sarcoma de Kaposi oral, leucoplasia pilosa oral, alargamento da glândula parótida, doença gengival e presença de ulceração recorrente oral. A introdução de terapia antirretroviral altamente ativa alterou a epidemiologia das doenças orais associadas com o VIH. [66]

Os pacientes infetados com VIH sofrem, frequentemente, de ulceração oral. A incidência e severidade das lesões ulceradas são maiores em pacientes com elevado nível de imunossupressão. Atualmente, as lesões orais associadas com a infeção por VIH são classificadas segundo o consenso de EC-Clearinghouse: grupo 1- lesões fortemente

associadas com a infecção por VIH; grupo 2- lesões menos frequentemente associadas com a lesão do VIH; grupo 3- lesões possivelmente associadas com a infecção pelo VIH. As infecções que se encontram nos grupos 2 e 3 geralmente estão associadas a patógenos oportunistas devido ao défice imunitário. [67] As úlceras orais em pacientes infetados com VIH e em outros pacientes imunocomprometidos está, muitas vezes, relacionada com infecção por vírus herpes simples e citomegalovírus, assim como o vírus Epstein-Barr e herpesvírus-8 humano. O potencial para desenvolvimento de úlceras provocado por herpesvírus é causado pela imunossupressão imunitária e reativação viral ao invés de interação direta VIH-herpesvírus. [59]

As úlceras presentes na cavidade oral de pacientes infetados com VIH são persistentes e possuem aparência clínica inespecífica, podendo ocorrer no palato, trígono retromolar, língua e lábios. [59] As lesões caracterizam-se por ulceração e necrose central, podendo alcançar grandes dimensões (4 cm), assemelhando-se ao tipo *major* da estomatite aftosa recorrente. As manifestações orais do VIH são, muitas vezes, o primeiro sinal da doença. O tempo que decorre desde a infecção por VIH e o aparecimento de lesões orais é variável, no entanto, a sua prevalência aumenta quando o estado imunológico do paciente se encontra mais deteriorado. [1]

Diagnóstico

Na infecção primária do vírus da imunodeficiência humana, o vírus pode ser detetado através de teste ácido-base (PCR para DNA pró-viral e RT-PCR para ARN viral) e teste de antígeno p24. Os anticorpos anti-VIH são detetáveis 4 a 6 semanas após a infecção através da execução de testes comumente utilizados e virtualmente em todos os indivíduos em 6 meses. O diagnóstico de infecção por VIH é realizado quando existe presença de anticorpos anti-VIH, antígeno p24, ARN ou ADN viral e presença de vírus da imunodeficiência humana em amostras. O teste mais utilizado é o teste serológico detetando anticorpo anti-HIV. É um teste rápido, barato e facilmente realizado. ELISA é a técnica mais utilizada para detetar anticorpos contra o VIH. Este teste imunoenzimático pode ser utilizado para detetar os tipos VIH-1, M, N e O e VIH-2. [68]

Tratamento

O tratamento atual para a infecção por VIH consiste na terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), que consiste num cocktail de pelo menos três fármacos pertencentes a pelo menos duas classes de agentes antirretrovirais: inibidores análogos de nucleósidos da transcriptase reversa conjuntamente com um inibidor da protease ou inibidor não nucleósido da transcriptase reversa. [59] O resultado da terapia de longo termo de HAART resulta na recuperação gradual dos números de células CD4+ e a melhoria das respostas imunitárias mediadas por células T. [66] Uma nova classe de fármacos aprovados para o tratamento do VIH designados antagonistas de CCR5, permitem o bloqueio do coreceptor CCR5, sendo prescritos a pacientes que estão infetados com estirpe VIH R5 que é resistente a variados agentes antirretrovirais. [69] As *guidelines* para o tratamento do VIH são específicas para a idade do paciente. O tratamento de úlceras orais recorrentes pode incluir o tratamento tópico com corticosteroides e, em casos severos, podem ser utilizados corticosteroides sistémicos como a prednisona. [66] Alguns casos respondem positivamente ao tratamento com talidomida. [40]

1.2.2.2. Infecções Bacterianas

As infeções bacterianas estão também associadas ao surgimento de ulceração oral, apesar de esta etiologia ser menos comum. As mais comuns incluem gengivite ulcerativa necrosante, sialometaplasia necrosante e sífilis. [1]

1.2.2.2.1. Gengivite Ulcerativa Necrosante

A gengivite ulcerativa necrosante aguda é uma doença ulcerativa. Afeta primariamente a gengiva, mas outras localizações da cavidade oral podem ser afetadas. [8]

Epidemiologia

A gengivite ulcerativa necrosante possui diferentes prevalências consoante a idade, estatuto socioeconómico e local de residência dos indivíduos afetados. A patologia pode ocorrer em todas as idades, no entanto, possui maior incidência em indivíduos com idade

compreendida entre os 15 e 20 anos e os 20 e 30 anos de idade. Relativamente à distribuição geográfica, a maior prevalência verifica-se nos grupos socioeconómicos mais baixos em países em vias de desenvolvimento. A patologia é pouco comum em indivíduos dos EUA, Canadá e Europa. [70]

Etiopatogenia

A origem é bacteriana, principalmente organismos anaeróbios. Os agentes envolvidos na sua origem incluem *Fusobacterium nucleatum*, *Borrelia vincentii*, *Prevotella intermedia* e *Bacteroides gingivalis*. O número de fusiformes e espiroquetas está correlacionado com a progressão da doença, mas o comprometimento da resposta imunitária local e sistémica (infecção por VIH) é um dos principais fatores para o surgimento da doença. [71] Outros fatores que contribuem para o aparecimento da lesão são o consumo de tabaco, diabetes *mellitus* descontrolado, stress psicológico e má nutrição. [8]

Características clínicas

A gengiva adquire aparência eritematosa e hemorrágica, surgindo ulcerações não vesiculares na papila interdentária. As úlceras avançam, posteriormente, para a gengiva marginal e são recobertas por uma pseudomembrana necrótica acinzentada. [72] As úlceras podem ser localizadas ou generalizadas e quando severas podem originar linfadenopatia cervical e raramente pirexia e mal-estar. Úlceras recorrentes ou que permanecem na cavidade oral durante longos períodos podem conduzir à destruição e perda completa da papila interdentária. A halitose está, na maioria das vezes, associada à patologia. [8]

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se fundamentalmente na avaliação dos sinais e sintomas clínicos. Os exames complementares são indispensáveis para determinar a existência de uma patologia sistémica subjacente, como a infeção por VIH, leucemia ou agranulocitose. O prognóstico é favorável sempre que se apliquem as medidas de prevenção e tratamento precocemente e não exista uma doença sistémica subjacente. Quando não ocorreu evolução para peridontite, ou

seja, sempre que não se verifique a perda de inserção, é possível restabelecer a anatomia normal da gengiva através da realização de gengivoplastia. [71]

Tratamento

O tratamento local consiste no desbridamento e irrigação. Poderá ser necessário antibioterapia sistêmica. [8] As úlceras presentes na gengivite ulcerativa necrosante tipicamente desaparecem após a remoção de placa e cálculos com consequente aplicação de colutório de gluconato de clorohexidina (0.2%) ou gel (1%). A antibioterapia sistêmica pode ser necessária quando existe envolvimento gengival profundo ou quando existem alterações sistêmicas. O antibiótico de eleição é o metronidazol com dose de 250mg de 8 em 8 horas. [71]

1.2.2.2.2. Sialometaplasia Necrosante

A sialometaplasia necrosante é um processo inflamatório benigno autolimitado que afeta principalmente as glândulas salivares menores. Representa menos de 1% das lesões orais biopsadas, podendo surgir em qualquer área que contenha tecido com glândulas salivares. [73]

Epidemiologia

A maioria dos pacientes que apresenta a patologia possui idade superior a 40 anos, sendo a incidência duas vezes superior em indivíduos do sexo masculino. [74]

Etiopatogenia

A etiologia globalmente aceita é que a patologia se deve à isquemia de tecido glandular nos lóbulos das glândulas salivares. A patologia normalmente manifesta-se após algum tipo de procedimento cirúrgico. [75] Vários fatores de risco estão associados à patologia incluindo: trauma local (através de injeção de anestésico, utilização de próteses dentárias mal ajustadas ou trauma oclusal); hábitos alcoólicos, tabágicos ou utilização de cocaína; infecções ou alergias do trato respiratório superior; lesões ou tumores que produzem

compressão e isquemia; diabetes; bulimia e anemia drepanocítica (aumento de viscosidade sanguínea que favorece isquemia local). [76-77]

Características Clínicas

A lesão de sialometaplasia necrosante é representada por uma úlcera bem delimitada, dolorosa com 1 a 3cm de diâmetro. [78] O envolvimento das glândulas salivares do palato aparece como uma úlcera única, unilateral, localizada no palato duro posterior ou na junção entre o palato mole e duro. [79] As margens são usualmente eritematosas, podendo ser ligeiramente elevadas. A patologia afeta mais comumente as glândulas salivares do palato (80% dos casos), podendo afetar a gengiva, lábios, língua, cavidade nasal, seios maxilares, laringe e traqueia onde o tecido glandular está localizado. As lesões podem também estar presentes em locais extra-orais como os pulmões e pele. [75]

Diagnóstico

O diagnóstico da patologia pode ser difícil, sendo baseado na história clínica completa e realização de biópsia. A história clínica é útil no diagnóstico de sialometaplasia necrosante, apesar de nem todos os casos estarem correlacionados com um evento etiológico óbvio. [78] A combinação de achados histopatológicos e clínicos são necessários para estabelecer um diagnóstico correto. [74]

Tratamento

A etiologia proposta para a sialometaplasia necrosante é a isquemia vascular provocada por trauma físico ou químico. Neste sentido, o tratamento é sintomático, uma vez que as lesões cicatrizam por segunda intenção de modo espontâneo em dois a três meses (4 a 10 semanas). [75] A patologia não possui forma recorrente e se for diagnosticada pré-operativamente, a excisão cirúrgica não é necessária. As lesões que permanecem ulceradas sem indícios de início de cicatrização devem ser reavaliadas. [78]

1.2.2.2.3. Sífilis

Sífilis é uma doença infecciosa que é causada pela espiroqueta filamentosa anaeróbia, *Treponema pallidum*. A bactéria possui tropismo por vários órgãos e tecidos no corpo humano que provocam o aparecimento de manifestações clínicas complexas. [80] As manifestações de sífilis são classificadas em quatro estágios de ocorrência, existindo sinais e sintomas peculiares associados a cada estágio relacionados com a resposta antigénio-anticorpo e o tempo decorrido. [81]

Epidemiologia

Durante a primeira metade do século XX a sífilis era uma infecção frequente, sendo causa de doenças cardiovasculares e neurológicas. Em 1940, com a introdução da terapêutica com penicilina e graças a grandes medidas de prevenção, a doença tornou-se rara. [82] De 1990 a 2000 ocorreu uma redução de 90% no número de casos de sífilis primária e secundária. No entanto, ocorreu uma ligeira subida na taxa de infeção cada ano após o ano 2000. [83] Durante o período compreendido entre 2000 e 2008 ocorreu uma ressurgência da doença em vários países tais como EUA, Canadá, Inglaterra, França, Espanha, Irlanda, Europa de leste, Rússia e China. O aumento da prevalência deve-se a promiscuidade sexual e decréscimo de utilização de métodos de proteção anticoncepcional e falsa crença de que as doenças sexualmente transmissíveis são curáveis. [80]

Etiopatogenia

O agente causativo é a bactéria *Treponema pallidum*. O primeiro meio de transmissão é o contacto sexual. [84] A infeção pode ser transmitida de mãe para filho durante o parto ou através de transfusão sanguínea. Após penetrar a mucosa genital ou pele lesada, a bactéria atinge a corrente sanguínea e ocorre disseminação hematogena para vários órgãos incluindo o sistema nervoso central. [80, 82] O *Treponema pallidum* possui uma capacidade inata para escapar ao sistema imunitário do hospedeiro, devido ao reduzido número de proteínas íntegras presentes na membrana externa da bactéria. [85] As alterações patológicas associadas à sífilis são caracterizadas por endarterite obliterativa que se encontra presente em todos os estágios da doença. O tempo de incubação é proporcional ao tamanho do inóculo e pode variar entre 3 a 90 dias. Em 10 a 20% dos casos a lesão primária é intrarretal, perianal ou oral. [80]

Características clínicas

O estágio inicial da infecção designa-se sífilis primária e caracteriza-se pelo aparecimento de pápula não dolorosa no local de inoculação. A evolução da lesão conduz à formação de uma úlcera não dolorosa, não purulenta com margem elevada e endurecida de dimensão entre 0,3 a 3cm. [81] As lesões podem ser observadas nos órgãos genitais, ânus, lábios, sendo mais comum na cavidade oral (40-75%). [80, 86] Pode estar presente linfadenopatia regional. As manifestações orais são observadas em 4 a 12% dos pacientes com sífilis primária. A lesão oral é usualmente única, ocorrendo regressão da lesão espontaneamente, sem formar cicatriz, em 2 a 8 semanas. [80]

O estágio secundário desenvolve-se 2 a 12 semanas após o primeiro contacto com o organismo. A sífilis secundária desenvolve-se como resultado da disseminação hematógena, que provoca variadas manifestações mucocutâneas. [80, 87] Os sintomas deste estágio incluem *rash* generalizado, febre, linfadenopatia generalizada, mau estar, alopecia, meningite asséptica e uveíte. [81] O sintoma mais comum é o *rash* cutâneo caracterizado por máculas vermelhas ou róseas que afetam braços, palma das mãos, flancos e base dos pés. Devido à disseminação hematógena, pode existir envolvimento renal, oftálmico, hepático, ósseo e do sistema nervoso central (sob a forma de meningite). [80, 87] As manifestações orais são variáveis, no entanto, a mais comum é o surgimento de placas mucosas ligeiramente elevadas e recobertas com pseudomembrana cinzento-esbranquiçada rodeadas por eritema. [86, 88-89] Por vezes, ocorre a junção de várias placas mucosas resultando na formação de úlceras orais. [86] Os locais mais afetados são o palato mole, língua e mucosa vestibular. Pode estar associada linfadenopatia cervical (podendo ser o único sintoma), faringite, amigdalite e laringite. [86, 88-89]

O terceiro estágio da patologia é designado por sífilis latente e corresponde ao período em que pacientes infetados com *Treponema pallidum* não apresentam sintomas. No entanto, o teste serológico realizado para a patologia, nestes pacientes, é, geralmente, positivo. [81]

A doença terciária desenvolve-se em um terço dos doentes não tratados e pode surgir um ano após a infecção inicial ou até 25 ou 35 anos mais tarde. [81] A lesão característica da sífilis terciária é a goma sífilítica, que é uma lesão nodular de tipo granulomatoso, indolor que pode ter dimensão reduzida ou grandes dimensões. Esta lesão pode estar presente na pele, sistema nervoso central, fígado, baço, osso e outros órgãos. As manifestações no sistema nervoso central incluem *tabes dorsalis* e paralisia generalizada. A sífilis cardiovascular é

muito rara, sendo caracterizada por aortite ascendente, aneurisma e regurgitação aórtica. [80] A sífilis terciária manifesta-se na cavidade oral através de uma goma localizada predominantemente no palato duro, mas que pode afetar a língua, lábios e palato mole. As gomas iniciam-se como úlceras que se desenvolvem e, quando não tratadas, podem alastrar e envolver as estruturas adjacentes iniciando uma transformação maligna. A glossite associada a atrofia mucosa, embora rara, pode ser uma característica adicional desta fase da patologia. [86, 88-89]

Diagnóstico

O diagnóstico de sífilis é realizado tendo como base os sinais e sintomas clínicos, exame microscópico e testes serológicos. O exame microscópico é realizado através de zaragatoas ou recolha de exsudatos de lesões ou aspiração de nódulos linfáticos e análise através de identificação microscópica de *Treponema pallidum*, teste de anticorpo fluorescente direto e reação em cadeia da polimerase (PCR) ou reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa do tecido biopsado. [81] O teste serológico possui duas categorias: testes não treponémicos para rastreio e testes treponémicos para confirmação da patologia. [82, 90] Os testes não treponémicos avaliam as imunoglobulinas anti-fosfolípidos IgM e IgG produzidas pelo hospedeiro em resposta ao material lipídico libertado pela célula hospedeira danificada durante a infeção inicial, assim como, os lípidos presentes na superfície celular do *Treponema*. Estes testes são rápidos, baratos e indicados para verificar a atividade da doença. [80] Por outro lado, os testes treponémicos utilizam o *Treponema pallidum* ou os seus componentes como antigénio para identificar a infeção bacteriana. Este é o teste mais específico e sensível utilizado no diagnóstico da patologia. [82, 90]

Tratamento

A penicilina G bezatina ou a penicilina G procaína aquosa permanece o fármaco de primeira escolha para o tratamento de todas as formas de sífilis. Este fármaco é bastante efetivo na doença inicial, perdendo a eficácia nos estágios mais tardios. Em pacientes com sífilis primária e secundária deve ser administrada uma dose única de 2.400.00 de unidades (UI) de penicilina G bezatina intramuscular na área glútea. Doentes com sífilis terciária ou latente são tratados de acordo com o mesmo regime descrito, mas com três administrações

durante três semanas consecutivas. A principal contraindicação é a hipersensibilidade a penicilina. Neste caso, para o tratamento de sífilis primária, secundária e latente prescreve-se tetraciclina 500mg *per os*, quatro vezes por dia durante 14 dias ou doxiciclina 100mg duas vezes ao dia, durante 14 dias. No caso de sífilis com duração superior a um ano, o tratamento é administrado durante 28 dias seguindo a mesma dosagem. [80, 82]

1.2.2.3. Doenças Mucocutâneas

Um grande espectro de doenças cutâneas pode também manifestar-se sob a forma de ulceração oral. O eritema multiforme, pênfigo vulgar, doença de Behçet, lúpus eritematoso e líquen plano são algumas das patologias sistêmicas que apresentam lesões cutâneas conjuntas com manifestações orais. [1, 8]

1.2.2.3.1. Doença de Behçet

A doença de Behçet é uma doença multissistêmica caracterizada por ulceração oral e genital, uveíte recidivante e manifestações mucocutâneas, articulares, neurológicas, urogenitais, vasculares, intestinais e pulmonares. [91] É classificada como vasculite, podendo afetar artérias e veias de praticamente qualquer órgão, mas o seu quadro clínico é muito distinto e diferenciado de outras vasculites. [92]

Epidemiologia

Esta patologia possui uma distribuição geográfica distinta, com elevada prevalência nos países ao longo da rota da seda, existindo maior prevalência na Turquia, Irão, Japão e China. No entanto, devido à globalização e imigração, está presente em todo o Mundo. [91] Indivíduos de áreas endêmicas que imigraram para áreas com baixa prevalência e os seus descendentes possuem risco intermédio para o desenvolvimento da doença. [93] A patologia é ligeiramente mais frequente e mais severa em indivíduos do sexo masculino, verificando-se um início mais precoce da patologia e elevado risco de envolvimento ocular com pior evolução clínica nestes pacientes. [94-95] A doença desenvolve-se na terceira e quarta décadas da vida, raramente surgindo antes da puberdade e após os 50 anos. [93]

Etiopatogenia

A etiologia da doença de Behçet permanece desconhecida, no entanto, a hipótese de patogénese mais amplamente aceite defende que uma resposta inflamatória é desencadeada por um agente infeccioso em um indivíduo geneticamente suscetível. [96] A doença é desencadeada por um estímulo cujo tecido alvo são os pequenos vasos sanguíneos, com várias consequências de vasculite e/ou trombose em vários órgãos. [97] A suscetibilidade genética está fortemente associada com a presença do alelo HLA-B5, com uma maior associação nos pacientes Turcos e Japoneses em comparação com caucasianos. Outros genes localizados fora da região HLA foram propostos incluindo os genes do fator V de coagulação, *sinetase* do óxido nítrico endotelial e molécula-1 de adesão intercelular (ICAM-1) [93, 98] As lesões são caracterizadas pela infiltração perivascular de linfócitos e monócitos com ou sem deposição de fibrina na parede do vaso sanguíneo e a necrose do tecido circundante. É também verificada infiltração de neutrófilos, particularmente em lesões iniciais incluindo a reação de patergia. [96]

Manifestações Clínicas

A ulceração aftosa recorrente é a manifestação mais constante e frequente, correspondendo ao *sine qua non* da doença de Behçet. A ulceração oral, é geralmente o primeiro sinal da doença e pode preceder o início dos sintomas sistémicos por vários anos. [96] A úlcera aftosa é bem definida, oval ou redonda com base necrótica branco-amarelada e halo eritematoso. Na maioria das vezes, encontram-se presentes duas ou mais úlceras. O diâmetro pode variar de 1 a 20mm. A localização mais frequente inclui os lábios, língua, mucosa jugal, gengiva, palato, amígdalas e faringe. Ocorre regressão espontânea em 2 a 3 semanas com elevada tendência de recorrência. O intervalo de recorrência varia entre dias a meses. [92]

A aftose genital é semelhante à presente na cavidade oral, no entanto, as úlceras são de maior dimensão, com cicatrização mais lenta e recorrência menos frequente. [92] Ocorrem em 72-94% dos casos e são morfológicamente semelhantes às úlceras orais. [99] Em homens afetam predominantemente o escroto. É também frequente epididimite, não sendo a uretrite uma característica da doença de Behçet. Em indivíduos do sexo feminino, as úlceras podem ocorrer na vulva, vagina, e cérvix, podendo causar dispareunia. Úlceras perianais e perineais ocorrem em ambos os sexos. [96]

O envolvimento ocular está presente em 30-70% dos pacientes com doença de Behçet, sendo mais comum e mais severo em homens do que em mulheres. [95, 99] O dano ocular é usualmente bilateral e ocorre caracteristicamente 2 a 3 anos após o início da doença. [99] O sinal característico de doença de Behçet ocular é uveíte anterior com hipópion (exsudato inflamatório), sendo apenas, observado em 1/3 dos pacientes. A associação entre a uveíte anterior com a uveíte posterior e vasculite retínica pode contribuir para a perda de visão até 25% dos pacientes. [96] As manifestações oculares são a maior causa de morbidade na doença de Behçet. [92]

As manifestações cutâneas são muito comuns. A pseudo-foliculite, o eritema nodoso e fenómeno de patergia são os sinais mais comuns. A pseudo-foliculite é uma pústula estéril em forma de cúpula em base redonda eritematosa. O eritema nodoso é caracterizado pela presença de nódulos subcutâneos múltiplos e dolorosos de diferentes dimensões que estão preferencialmente localizados nos membros inferiores, podendo cicatrizar originando áreas hiperpigmentadas. [92, 96] A hipersensibilidade cutânea ao trauma é um fenómeno frequente. [96]

As manifestações articulares são muito comuns na doença de Behçet, ocorrendo em 2/3 dos pacientes com a doença. Podem ocorrer sinovite, artrite e/ou artralgia, ocasionalmente precedendo os outros sintomas. A manifestação mais frequente é a oligoartralgia não deformante, não erosiva, envolvendo joelhos, punhos e tornozelos. O envolvimento da articulação espinal e sacroileíte não são característicos da doença de Behçet. [100] Os sintomas articulares progridem através de ataques e remissões, sendo que os ataques podem durar semanas ou meses, enquanto as erosões são excepcionais. [93]

A doença de Behçet é uma vasculite sistémica que afeta artérias e veias. [101] A vasculite de pequenos vasos é responsável pelo processo patológico da doença e o envolvimento de grandes vasos ocorre entre 7 a 49% dos pacientes. [93] O envolvimento venoso é o mais comum e pode resultar em tromboflebite superficial e trombose venosa profunda. [96] A flebite superficial, apesar de rara é uma das características de doença de Behçet, aparecendo como um edema subcutâneo longitudinal. É transiente, desaparecendo em poucos dias. A trombose de grandes veias envolve maioritariamente a veia cava superior e inferior, podendo também envolver as veias mesentéricas, portais, hepáticas, esplénicas, ilíacas, femorais, subclaviculares e axilares. O envolvimento arterial é raro e inclui trombose, aneurisma e pulso filiforme. [92] Apesar das consequências vasculares mencionadas, não existem alterações na cascata da coagulação provocadas pela doença de Behçet descritas na literatura. [96]

O envolvimento do trato gastrointestinal é muito variável em diferentes populações, sendo, por exemplo, mais comum no Japão do que no Médio Oriente. A forma clássica da manifestação gastrointestinal é a ulceração da região ileocecal com sintomas variando desde dor abdominal, diarreia ou obstipação e proctorragia. As úlceras podem surgir em todo o trato digestivo apresentando variados sintomas clínicos. [93] Disfagia, dor retroesternal e hematemese são devidos a úlceras esofágicas. Enquanto gastrite, dor abdominal e diarreia podem ser devidas a úlceras localizadas no estômago e no intestino delgado. [92] A doença de Behçet partilha muitas das características das doenças inflamatórias intestinais e a inflamação gastrointestinal é tipicamente similar à da doença de Crohn com inflamação segmentar da mucosa e presença de úlceras fissuradas ou aftosas mais frequentemente localizadas na região ileocecal. A presença de granuloma também foi descrita na literatura, sendo de extrema importância a realização do diagnóstico diferencial entre a doença de Behçet e a doença inflamatória intestinal. [96]

O envolvimento neurológico da doença de Behçet é uma característica extremamente rara como manifestação inicial da doença, aparecendo geralmente meses ou anos após o início da doença. [92] Estas alterações surgem, em média, 5 anos após o início da doença, existindo maior prevalência em indivíduos do sexo masculino. [96] Existem dois tipos de envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC): envolvimento parenquimatoso e não parenquimatoso. Quando se verifica um envolvimento do parênquima do SNC, desenvolve-se meningoencefalite. Por outro lado, a neuro-Behçet que não envolve o parênquima resulta no aparecimento de complicações vasculares envolvendo trombose de grandes veias e, ocasionalmente de artérias. [102] O envolvimento do parênquima cerebral é mais comum (80%) e afeta particularmente o tronco encefálico. O fluido cefalorraquidiano encontra-se na maioria das vezes normal, mas pode apresentar um elevado número de neutrófilos com ou sem linfócitos, concentração de proteínas e pressão aumentadas. A doença neurológica apresenta uma elevada morbilidade e a mortalidade está estimada entre os 5 a 10%. [96, 103]

Diagnóstico

Não existe um teste laboratorial específico para a doença de Behçet, sendo o diagnóstico baseado em critérios clínicos. Em 1990, um comité multidisciplinar publicou o *International Study Group* (ISG) para realizar o diagnóstico da doença de Behçet. [104]

Critério de <i>International Study Group</i> para diagnóstico de doença de Behçet	
Úlceração oral recorrente	Úlceras <i>minor, major</i> e herpetiformes observadas pelo médico ou com presença relatada fidedignamente pelo paciente. Recorrentes no mínimo 3 vezes num período de um ano.
Conjuntamente com dois dos seguintes sinais:	
Úlceração genital recorrente	Úlceração aftosa ou presença de cicatrizes observadas pelo médico assistente ou relatada fidedignamente pelo paciente.
Lesões oculares	Uveíte anterior e/ou posterior, presença de células no corpo vítreo na biomicroscopia ou vasculite retínica observada por um médico qualificado.
Lesões cutâneas	Eritema nodoso observado pelo médico ou paciente, presença de pseudofoliculite ou lesões papulopustulares; nódulos acneiformes observados pelo médico em pacientes pós-adolescentes que não realizam tratamento com corticosteroides.
Teste de patergia positivo	Teste de patergia positivo (reação vascular neutrofílica ou vasculite leucocitoclástica) observado por um médico a 24 e 48 horas, realizado com inserção oblíqua de uma agulha de 20 gauge ou inferior em condições estéreis.
Estas alterações são aplicáveis apenas na ausência de outras explicações clínicas.	

Tabela n.º 2: Critério de *International Study Group* para diagnóstico de doença de Behçet

[104]

Investigações Laboratoriais:

Os resultados de investigações laboratoriais não são específicos para a doença de Behçet. É comum existir anemia normocítica normocrômica moderada e neutrofilia ocorre em 15% dos pacientes. As imunoglobulinas séricas podem estar, não especificamente, elevadas. Autoanticorpos como o fator reumatóide, anticorpo anti-nuclear e anti-neutrófilo citoplasmático são geralmente negativos. Os marcadores não específicos de inflamação como o nível de proteína C reativa, taxa de sedimentação de eritrócitos podem estar normais apesar da doença ativa orogenital, ocular ou neurológica. [96]

Tratamento

Os objetivos gerais do tratamento da doença de Behçet consistem em aliviar os sintomas, atingir a resolução rápida da inflamação, prevenir o dano tecidual, reduzir a frequência e severidade das recorrências e evitar complicações clínicas. [105]

A colchicina é o fármaco mais utilizado para tratar as lesões mucocutâneas e por vezes, manifestações articulares. A talidomida é um fármaco utilizado quando existem manifestações cutâneas resistentes ao tratamento com colchicina. [92]

As outras lesões (manifestações oftálmicas, vasculite pulmonar, envolvimento severo de vasos sanguíneos) necessitam de tratamento mais agressivo, nomeadamente fármacos imunossupressores conjuntamente com corticosteroides. Os corticosteroides são utilizados em combinação com agentes imunossupressores, mas também podem ser administrados singularmente. [106]

O interferão- α (INF- α -2a e INF- α -2b) pode ser utilizado no tratamento das lesões oculares. O tratamento inicia-se com uma dose elevada que depois é diminuída quando se estabilizam as lesões. Os efeitos secundários são vários, incluindo uma síndrome tipo gripe que necessita de controlo com anti-inflamatórios não esteroides para superar a reação. [92, 106]

Na ausência de qualquer marcador de atividade da doença, a monitorização da doença é realizada clinicamente, situação que tem sido facilitada, atualmente, pela publicação do índice de atividade da doença: “*Behçet’s Disease Current Activity Form*” que é uma ferramenta conveniente que pode ser facilmente aplicada durante o curso de uma consulta de rotina no sentido de providenciar um meio de comparação com os sintomas das últimas consultas. [96]

1.2.2.3.2. Pênfigo

O pênfigo é um grupo raro de doenças mucocutâneas autoimunes caracterizadas pelo surgimento de bolhas que afetam o epitélio escamoso estratificado que resulta no desenvolvimento de vesículas cutâneas ou mucosas. [107] O pênfigo vulgar é a variante que usualmente afeta cavidade oral, assim como o pênfigo paraneoplásico que está associado a doença linfoproliferativa. Variantes como o pênfigo foliáceo, eritematoso e *vegetans* afetam raramente a cavidade oral. [107-109]

Pênfigo Vulgar

Epidemiologia

A patologia afeta ambos os sexos de forma equitativa, surgindo em indivíduos com idade compreendida entre os 50 e 60 anos. O pênfigo vulgar é o tipo de pênfigo mais comum na Europa e representa 80% de todos os casos. [110]

Etiopatogenia

O pênfigo vulgar possui hereditariedade genética e alguns grupos étnicos são mais suscetíveis (indivíduos de origem sul-africana ou mediterrânea ou judeus *ashkenazi*). [111-112] A maioria dos casos é idiopática, não existindo fator precipitante conhecido, no entanto, casos isolados de pênfigo possuem uma origem identificável como a dieta ou fármacos. No pênfigo vulgar existem autoanticorpos IgG específicos para a desmogleína 3 (Dsg3), que é molécula de adesão celular tipo caderina no epitélio escamoso estratificado que permite a união entre queratinócitos. [112] Os autoanticorpos ligam-se a antígenos na superfície dos queratinócitos, sendo detetados como depósitos intercelulares no epitélio. A interação antígeno-anticorpo ativa o complemento através da libertação de mediadores inflamatórios e recrutamento de células T ativas. [113] O dano provocado na área intercelular entre queratinócitos conduz a apoptose que envolve proteinases, *faz* e *caspase*, resultando na separação de queratinócitos (acantólise) e formação de bolhas. A cavidade oral expressa uma elevada concentração de antígenos implicados no pênfigo vulgar (os queratinócitos orais expressam predominantemente Dsg3, enquanto a pele expressa Dsg1 e Dsg3) e, portanto, as lesões orais aparecem num estágio inicial. [114-115]

Características Clínicas

O pênfigo vulgar afeta a cavidade oral num estágio inicial sob a forma de vesículas que rapidamente conduzem a úlceras e erosões crônicas. As lesões são mais prevalentes na mucosa jugal, palato, lábios e a região ventral da língua. [112, 116] As lesões gengivais são pouco comuns no início da patologia, podendo, no entanto, apresentar-se como vesícula ou ulceração que atinge a gengiva marginal. [117] A patologia em estágios avançados usualmente provoca gengivite erosiva ou gengivite descamativa severa. As lesões orais são, invariavelmente, seguidas por lesões cutâneas ou noutra epitélio como é o caso do esófago. No entanto, todas as mucosas podem ser afetadas. As lesões cutâneas surgem como vesículas flácidas que atingem a pele sem outras alterações ou podem ser encontradas em pele com base eritematosa. A pele afetada normalmente cursa com sintomatologia dolorosa mas raramente provoca reações pruríticas. O pênfigo vulgar pode estar associado a doenças autoimunes como é o caso da artrite reumatóide, miastenia grave, lúpus eritematoso e anemia perniciosa. [112]

Diagnóstico

As patologias que se manifestam caracteristicamente sob a forma de vesículas, bolhas ou lesões ulceradas ou erosivas são difíceis de diagnosticar e diferenciar clinicamente. [112] Em pacientes com pênfigo vulgar com presença de vesículas, a aplicação de pressão digital leve na pele permite verificar a existência de sinal de Nikolsky positivo. No entanto, apesar de sugestivo para o pênfigo vulgar, não é específico e pode estar ausente. [117]

O diagnóstico de pênfigo vulgar é baseado nas características clínicas, histologia e testes imunológicos. [118] A biópsia de tecido perilesional com exame histológico e imunocoloração é crucial para o diagnóstico. [112] A endoscopia do trato gastrointestinal superior pode ser útil para identificar o envolvimento esofágico. [119]

Tratamento

O tratamento depende de elementos que determinam o prognóstico da doença, tais como a extensão das lesões e os níveis de imunoglobulinas. O tratamento é administrado em duas fases: fase inicial de controlo da doença e a fase de manutenção. Inicialmente o objetivo do tratamento é controlar a progressão da doença e reduzir o seu efeito. [120] O tratamento

básico de pênfigo consiste na terapia corticosteroide local ou sistêmica. Inicialmente, o tratamento inicia-se com corticosteroides sistêmicos que produzem resposta em aproximadamente 2 semanas, sendo depois consolidado com outros fármacos que demoram 2 a 6 semanas a produzir efeito terapêutico. Os corticosteroides sistêmicos podem não permitir o controle das lesões orais, no entanto, corticosteroides tópicos ou outros imunossuppressores podem ser benéficos. Uma vez controlada a doença com corticosteroides sistêmicos, a dose deve ser diminuída ou adicionados novos agentes terapêuticos. Outros tratamentos incluem a plasmaferese muitas vezes com ciclosporina, ciclofosfamida (protocolo de sincronização de Kiel) e fotoforese extracorpórea; dapsona; azatioprina; clorambucil; etretinato; prostaglandina E2 e minociclina. [112, 121]

A administração de imunoglobulinas intravenosas é um tratamento de sucesso em pacientes resistentes ao tratamento com anti-inflamatórios esteroides. Uma vez que o trauma pode precipitar e exacerbar o pênfigo vulgar, é aconselhada a utilização de prednisolona prévia à realização de cirurgia oral. [122]

1.2.2.3.3. Eritema Multiforme

O eritema multiforme (EM) é uma doença inflamatória aguda, rara, que afeta a pele, membranas mucosas ou ambas. [123] Esta patologia provoca o surgimento de eritema mucoso e ulceração podendo existir *rashes* cutâneos e erupções pleomórficas. O eritema multiforme pode ser classificado em eritema multiforme *minor*, eritema multiforme *major* e síndrome de Stevens-Johnson. [124]

Epidemiologia

O eritema multiforme afeta adultos jovens aparentemente saudáveis, com um pico de apresentação no intervalo 20-40 anos, no entanto, 20% dos casos são crianças. [123, 125] O eritema multiforme é raro em crianças com idade inferior a 3 anos e adultos com idade superior a 50 anos. A patologia possui maior prevalência em indivíduos jovens do sexo masculino. [126]

Etiopatogenia

É uma doença que reage primariamente a antígenos que são induzidos pela exposição a micróbios ou fármacos, podendo também ser despoletado por agentes virais, particularmente o vírus do herpes simples. Uma variedade de fármacos precipita a patologia, nomeadamente as cefalosporinas. [127-128] O eritema multiforme resulta de uma reação imunitária mediada por células T contra o agente precipitante, o que conduz ao ataque citotóxico de queratinócitos que expressam antígenos não-próprios, com consequente vesiculação sub e intraepitelial. Esta situação patológica conduz à propagação de vesículas e erosões. [127] Em geral, parece existir uma associação entre o tipo de eritema multiforme e o agente etiológico, e, neste sentido, a literatura descreve que os agentes virais despoletam a EM *minor* e *major* enquanto a reação adversa provocada por fármacos desencadeia a síndrome Stevens-Johnson. [124]

Características clínicas

A classificação atual de EM e doenças associadas é baseada na presença, morfologia e extensão da doença mucosa e cutânea. [123]

Eritema multiforme *minor*:

O eritema multiforme *minor* é uma doença aguda, autolimitada que pode ser episódica ou recorrente, existindo, por vezes, um padrão sazonal. A patologia inicia-se na terceira e quarta décadas de vida, apesar de poder afetar crianças e adolescentes, afetando raramente indivíduos com idade inferior a 3 e superior a 50 anos. [124] A forma *minor* é caracteristicamente eritematosa com mínimo envolvimento oral. O EM *minor* envolve apenas uma mucosa, usualmente a cavidade oral, sendo também caracterizada por *rashes* que são simetricamente distribuídos nas superfícies extensoras dos membros superiores e inferiores. [127] O sinal de Nikolsky é negativo e as lesões permanecem 1 a 3 semanas e desaparecem sem formar cicatriz originando áreas de hiperpigmentação e/ou hipopigmentação. As lesões orais manifestam-se inicialmente com edema e máculas eritematosas dos lábios e mucosa vestibular, seguida do desenvolvimento de vesículas múltiplas que rompem rapidamente e resultam na formação de uma pseudomembrana. Os lábios têm tendência para se apresentarem edemaciados e com crostas hemorrágicas. Lesões em forma de alvo podem ser vistas no lábio, mas raramente na mucosa intra-oral. [124, 128]

Eritema multiforme *major*:

A forma *major* é mais severa e é caracterizada pelo envolvimento de múltiplas membranas mucosas – cavidade oral e mucosas genital, ocular, laríngea ou esofágica. [123] As lesões cutâneas assemelham-se às lesões do tipo *minor*, em forma de alvo distribuídas simetricamente, mas podem ser atípicas, bolhosas ou lesões em forma de alvo elevadas que cicatrizam em 1 a 6 semanas. [128] A doença pode ser autolimitada ou episódica ou recorrente. A mucosa oral é a superfície mucosa mais comumente afetada, sendo as lesões orais de maiores dimensões em relação ao eritema multiforme *minor*. Vesículas e pápulas múltiplas são precedidas por máculas eritematosas, cujo decurso normal resulta na rutura e formação de erosões múltiplas usualmente recobertas por uma pseudomembrana fibrinosa amarelada. Ocorre, eventualmente, a formação de úlceras múltiplas, irregulares, dolorosas de grandes dimensões com margens eritematosas recobertas por placas brancas de epitélio descamado. As lesões desaparecem sem formar cicatriz, podendo existir placas hiperqueratóticas misturadas com áreas eritematosas. Afetam a mucosa lingual, vestibular e labial, sendo infrequente a sua localização no pavimento oral, gengiva e palato. [123-124] Em mais de 50% dos casos os pacientes possuem ulceração em todas as superfícies mucosas orais. Os pacientes afetados podem possuir trismo, disfonia, disartria e/ou disfagia. [124]

Síndrome de Steven-Johnson:

A síndrome de Steven-Johnson é uma doença mais severa e extensa que o eritema multiforme *major*, uma vez que existe envolvimento mucoso em dois ou mais locais. [129] Alguns autores consideram que o eritema multiforme *major* e a síndrome de Steven-Johnson são a mesma patologia, no entanto, a literatura atual descreve ambas as patologias como doenças distintas. A diferença entre as duas patologias baseia-se na tipologia, localização das lesões e presença ou ausência de sintomas sistêmicos. [124] A cavidade oral é quase sempre afetada na síndrome de Steven-Johnson e na doença severa as lesões são mais extensas existindo envolvimento da cavidade nasal, faringe, laringe, olhos e esôfago. As alterações oculares podem ser similares ao penfigóide mucoso membranoso. As lesões orais podem desenvolver-se dias antes do surgimento das lesões cutâneas. [129] As lesões intra-orais afetam tipicamente a mucosa não queratinizada sendo mais pronunciada nas porções anteriores da cavidade oral. [124] A mucosa jugal e palato são os locais mais afetados. As vesículas orais formam-se rapidamente e a sua rutura forma erosões extensas hemorrágicas irregulares com pseudomembrana branco-acinzentada [124, 129] O envolvimento perioral envolve os lábios que tomam uma aparência edemaciada, ulcerada, hemorrágica, existindo,

por vezes formação de crostas. As máculas dispersas ulceram produzindo um quadro clínico difícil de diferenciar de outras patologias vesiculo-bolhosas. As lesões cutâneas são atípicas, sendo caracteristicamente planas em forma de alvo e máculas com grande dispersão corporal (em vez de envolver apenas as áreas acrais), podendo originar a perda significativa de fluídos e eletrólitos. O sinal de Nikolski é positivo. [129] As lesões mucocutâneas duram 2 a 6 semanas e um terço dos indivíduos afetados possuem sintomas prodrômicos que incluem febre, faringite, cefaleia e artralgias/mialgias e raramente pneumonia, nefrite e miocardite. As lesões mucosas originam a formação de cicatrizes contrariamente ao que acontece no eritema multiforme *major* e *minor*. [130]

Diagnóstico

Não existe um método laboratorial fiável para o diagnóstico de eritema multiforme e doenças relacionadas. O diagnóstico baseia-se na revisão clínica cuidada da história clínica, procurando excluir patologias similares (pênfigo e penfigóide) do diagnóstico clínico. [124] O diagnóstico de EM deve ser diferenciado de estomatite viral e necrose epidérmica tóxica. [128] As características mais indicativas de EM são: o início agudo, presença de erosões orais localizadas no lábio e na porção anterior da cavidade oral e pele pleomórfica. O diagnóstico é confirmado por biópsia do tecido perilesional e exclusão de outras causas. O exame histológico e a imunocoloração demonstram, por vezes, edema intra-epitelial e espongiose no início da doença com necrose de células satélite, degeneração vacuolar da membrana basal e edema papilar severo com vesiculação sub e intra-epitelial. Nos casos severos deve ser realizado um hemograma completo com avaliação de eletrólitos e taxa de sedimentação de eritrócitos e testes de função hepática juntamente com serologia para VHS e micoplasma e culturas microbianas do sangue, expetoração e áreas erosivas. [123, 127]

Tratamento

Os precipitantes devem ser eliminados, os fármacos causadores descontinuados e as infeções relevantes tratadas. Não existe tratamento dirigido apenas para o eritema multiforme, mas analgésicos e dieta líquida podem ser necessários. Os corticosteroides são os fármacos mais utilizados apesar da ausência de evidência científica. [127] O eritema multiforme *minor* pode ser controlado através da administração de corticosteroides tópicos, enquanto os

pacientes com eritema multiforme *major* ou síndrome de Steven-Johnson devem ser tratados com corticosteroides sistêmicos (prednisolona 0.5-1mg/kg/dia reduzindo a dose ao longo de 7-10 dias) ou azatioprina ou outros fármacos imunomoduladores como a ciclofosfamida, dapsona, ciclosporina, levamisol, talidomida e interferão- α . [131-133] As formas severas de eritema multiforme podem requerer internamento hospitalar. [124]

1.2.2.3.4. Líquen Plano

O líquen plano oral é uma patologia comum que afeta o epitélio escamoso estratificado. [134] Esta patologia é uma doença crônica que engloba a pele e mucosas. Pode surgir na mucosa oral como estrias esbranquiçadas (líquen plano reticular) ou áreas de erosão, atrofia ou sob a forma de úlceras dolorosas (líquen plano erosivo). [6]

Epidemiologia

O líquen plano afeta predominantemente a mucosa oral. A prevalência de líquen plano é desconhecida mas estima-se que afete menos de 1% dos pacientes. O líquen plano oral, por outro lado, afeta 1 a 2% da população. A estimativa de prevalência varia consoante as diferentes populações estudadas, mas a patologia não parece exibir predileção racial. [135-136] O sexo feminino é o mais afetado, sendo a razão de sexo masculino/feminino de 1,5:3. A idade de início é geralmente entre os 30 e 60 anos. [137]

Etiopatogenia

É uma doença autoimune mediada por linfócitos T, mas, na maioria dos casos, a sua causa é desconhecida. [134] A evidência científica atual revela que a patologia está relacionada com uma alteração da imunidade mediada por células, despoletada por fatores endógenos e exógenos, que resulta numa resposta alterada a autoantígenos. O líquen plano pode estar associado a várias doenças sistêmicas, nomeadamente com o vírus da hepatite C (VHC). As lesões de líquen plano oral demonstram um número aumentado de células T *helper* CD4+ e células de Langerhans que podem expressar complexos MHC classe II. Neste sentido, as células T CD4+ podem ser ativadas por antígenos associados a MHC classe II apresentados pelas células referidas. A secreção de interleucina-12 pelas células de Langerhans ou queratinócitos pode promover a secreção de interleucina-2 e interferão- γ pelas

células T *helper*-1. Estas citocinas associadas à apresentação de antígenos no complexo MHC classe I nos queratinócitos basais promovem a apoptose de queratinócitos induzida por células T CD8+. É por este motivo que existe um infiltrado de células T CD8+ nas margens de queratinócitos basais apoptóticos, sobrejacentes a um infiltrado de células T *helper* CD4+ na lâmina própria nas lesões de líquen plano oral. [137] A cronicidade da patologia resulta da ativação do fator mediador inflamatório nuclear kappa B (NF-κB) e inibição da via de controlo do fator de crescimento (TGF-β/smad) provoca a hiperproliferação de queratinócitos que origina as lesões brancas características do líquen plano oral. [134, 138-139]

Características clínicas

O líquen plano oral possui características clínicas e distribuição distintas. A patologia manifesta-se através de lesões mucosas múltiplas, bilaterais mas nem sempre simétricas. O líquen plano oral possui quatro formas clínicas: papular/reticular, eritematoso (atrófico), erosivo (ulcerado, bolhoso) e líquen plano tipo placa. A classificação é determinada pela pior forma presente, ou seja, por exemplo, um paciente com alterações erosivas e reticulares é classificado como possuindo líquen plano erosivo. [140]

O líquen plano oral reticular/papular pode apresentar-se através de lesões pequenas, esbranquiçadas estriadas, ou em placas que se podem assemelhar a doenças queratóticas como é o caso do leucoedema. [141] A característica mais comum do líquen plano papular/reticular é o aparecimento de uma rede de sobreposição de linhas brancas queratóticas (estrias de Wickham). [142] Apesar de alguns pacientes poderem demonstrar lesões reticulares difusas e generalizadas, raramente referem sintomatologia dolorosa. Alguns casos da patologia podem ser representados por pápulas queratóticas que podem estar interconectadas por estrias queratóticas. O envolvimento do dorso da língua pode surgir como uma única ou múltipla lesão papular queratótica com perda ou coalescência de papilas filiformes. [141] As formas de líquen plano tipo placa podem, muitas vezes, assemelhar-se a leucoplasia proliferativa verrucosa. [135]

As formas atróficas e erosivas são os tipos com potencial doloroso. [134] A mucosa afetada apresenta-se com uma área de atrofia e eritema com zonas variáveis de erosão central ou ulceração com uma margem de estrias queratóticas. [141] As lesões erosivas e eritematosas possuem diferentes graus de desconforto. O número/grau de ulceração é variável, assim como a sua dimensão e localização. [142] Os locais mais comumente afetados são a mucosa jugal, dorso lingual, gengiva e mucosa labial. As lesões eritematosas que afetam a

gingiva causam gengivite descamativa, o tipo mais comum de líquen plano gengival. As lesões no palato, pavimento oral e lábio superior são incomuns. [134, 143]

Os pacientes com líquen plano oral podem desenvolver lesões que afetam outras mucosas e a pele. [134] As lesões cutâneas estão presentes em 15% dos pacientes tipicamente nas superfícies flexoras do antebraço e consistem em pápulas pruríticas, poligonais eritematosas a violáceas com estrias de Wickham na superfície. Estas lesões desenvolvem-se alguns meses após o surgimento do líquen plano oral. [134]

A mucosa extra-oral mais afetada é a mucosa genital. As lesões genitais constituem a síndrome vulvovaginal-gengival e desenvolvem-se em 20% das mulheres com líquen plano oral, apresentando-se associadas a sensação de queimadura, sintomatologia dolorosa e dispareunia. [144] A síndrome peno-gengival é o equivalente masculino da patologia. As lesões possuem potencial maligno. Líquen plano esofágico também foi descrito, sendo relativamente comum em pacientes com líquen plano oral. [134]

Diagnóstico

O diagnóstico é conseguido através da história clínica, exame clínico, histopatológico e através de imunofluorescência direta. [142, 145] O líquen plano oral que se apresente com as lesões queratóticas clássicas pode ser diagnosticado corretamente se as lesões orais coexistirem com as lesões cutâneas clássicas da patologia ou outras lesões extra-orais. A realização de biópsia oral com exame histológico é necessária para confirmar o diagnóstico e excluir a existência de displasia e malignidade. [134] As biópsias devem ser realizadas em áreas queratóticas para evitar erosões, uma vez que estas são desprovidas de epitélio. O líquen plano oral possui várias alterações histopatológicas características, tais como hiperqueratose, degeneração vacuolar da camada de células basais e degeneração de queratinócitos designados corpos de Civatte. [143, 146] Estas características não são específicas para o líquen plano podendo estar presentes em outras condições, como reações liquenóides, lúpus eritematoso, doença enxerto versus hospedeiro e estomatite aftosa recorrente. [141] A análise histopatológica pode, deste modo, ser subjetiva, existindo, em metade dos casos, fraca correlação clinicopatológica. Nestas circunstâncias, a utilização da imunofluorescência direta permanece a alternativa mais viável para estabelecer o diagnóstico. [141, 147] A maioria das lesões demonstra uma banda irregular de depósito de fibrinogénio na zona de membrana basal, que também pode estar presente em outras formas de mucosite liquenóide. [141]

Tratamento

O tratamento do líquen plano depende dos sintomas, extensão do envolvimento intra e extra-oral e história médica. Os pacientes com lesões sintomáticas necessitam de tratamento farmacológico, que usualmente é tópico, pois provoca efeitos adversos em menor frequência. Agentes sistêmicos podem ser requeridos se as lesões são generalizadas ou se existe doença recalcitrante. Os corticosteroides são os fármacos mais utilizados. [134] Corticosteroides tópicos de potência média como a triamcinolona e esteroides halogenados como o clobetasol são efetivos na maioria dos pacientes. [134, 148] Os pacientes devem ser instruídos a aplicar o fármaco várias vezes ao dia, para manter o fármaco em contacto com a mucosa durante vários minutos, evitando ingerir alimentos e bebidas durante a hora posterior à aplicação. [134] Estudos prospetivos revelam que a maioria dos corticosteroides são seguros quando aplicados a membranas mucosas por curtos intervalos e por um período de tempo máximo de 6 meses. [149]

Os corticosteroides sistêmicos estão reservados para os casos em que a terapia tópica não surtiu efeito, caso se trate de líquen plano oral recalcitrante, erosivo ou eritematoso ou líquen plano difuso quando existe envolvimento da pele, genitais, esófago ou couro cabeludo. A administração de 40 a 80mg de prednisolona é usualmente suficiente para atingir a resposta terapêutica pretendida. [134, 149]

Retinóides tópicos como a tretinoína ou isotretinoína têm sido utilizados no tratamento de líquen plano oral, particularmente na forma erosiva e atrófica demonstrando efeitos benéficos significativos. No entanto, provocam efeitos adversos e são menos efetivos que os corticosteroides tópicos. A ressecção cirúrgica é recomendada para casos clínicos de placas isoladas ou erosões permanentes. [134, 142, 150]

1.2.2.3.5. Lúpus Eritematoso

O lúpus eritematoso sistémico é uma doença autoimune, multissistémica de causa desconhecida que é caracterizada por uma resposta imunitária anticorpos próprios do organismo. A patologia tipicamente desencadeia alterações na pele, articulações, rins, pulmões, sistema nervoso, membranas serosas entre outros sistemas. [151]

Epidemiologia

A doença é mais prevalente em indivíduos do sexo feminino, com início entre os 20 e 30 anos. [151] A prevalência é mais elevada em mulheres com idade compreendida entre 14 e 64 anos. [152] O risco de desenvolvimento de lúpus eritematoso em indivíduos do sexo masculino é similar ao risco de mulheres em período pré-pubertário ou pós-menopausa. [153] O *ratio* de indivíduos do sexo feminino e masculino é de 11:1 durante a idade fértil. A doença não afeta uma idade característica em indivíduos do sexo masculino, no entanto, em adultos com idade mais avançada o *ratio* feminino-masculino diminui. [152] A doença pode afetar também crianças e idosos. [151] As lesões orais estão presentes em doentes com lúpus eritematoso com uma prevalência de 9 a 45% na doença sistêmica e 3 a 20% na doença cutânea localizada. [154]

Etiopatogenia

A etiologia de lúpus eritematoso permanece desconhecida, no entanto, existe uma predisposição genética para o desenvolvimento da patologia. Num indivíduo geneticamente predisposto, a exposição a fatores ambientais desencadeia o início da doença. [155] Os pacientes com lúpus sistêmico eritematoso experienciam elevada taxa de infecções, até mesmo de patogênicos oportunistas que normalmente afetam os indivíduos imunocomprometidos. [156] Várias evidências científicas sugerem que estas infecções a um nível clínico e sub-clínico podem representar o fator desencadeante para a ativação do sistema imunitário e da autoimunidade. [157] Outra característica do lúpus eritematoso sistêmico é a regulação positiva dos genes responsáveis pela formação de IFN- α e IFN- β nas células do sangue periférico, o que suporta a ideia de que a infecção crônica viral está envolvida na patogênese da doença. [158] O patogênico oral implicado na etiopatogenia da patologia é o vírus Epstein-Barr. O mecanismo aceito de patogênese da doença refere que o desenvolvimento de autoimunoglobulinas envolve um defeito na apoptose que causa um aumento de morte celular e distúrbio na tolerância imunitária. [157] Ocorrem defeitos na *clearance* de células apoptóticas que podem conduzir a reconhecimento aberrante por macrófagos, que, por sua vez, apresentam os antígenos intracelulares a células B e T, originando um processo autoimune. [159] Isto acontece, pois ocorre redistribuição de antígenos celulares durante a apoptose que conduz a exibição de antígenos nucleares e plasmáticos na superfície da célula sob a forma de nucleossomas. Subsequentemente, linfócitos desregulados começam a

reconhecer como alvo vários antígenos intracelulares protegidos. [160] Ambos linfócitos CD8+ e CD4+ *helper* demonstram atividade imunitária aberrante na patologia. [161] As variadas manifestações clínicas do lúpus sistêmico eritematoso são mediadas por complexo imunitários em vários tecidos ou através do efeito direto dos anticorpos a componentes de superfície celular. Os complexos imunitários formam-se na microvasculatura, conduzindo a ativação do complemento e inflamação. [162]

Características clínicas

As manifestações músculo-esqueléticas são a característica mais comum da doença. Artrite com dor, edema periarticular e artralgia são sinais e sintomas comuns. Muitos pacientes podem possuir artralgia sem evidência de artrite. As articulações mais afetadas são a articulação interfalangeana proximal seguida da articulação do joelho, radio-carpal e metacarpofalangeana. O envolvimento pleural ocorre em 40% dos pacientes. Uma manifestação pouco comum é a pneumonite provocada por lúpus. Metade dos doentes com lúpus pode apresentar alterações renais, nomeadamente nefrite intersticial. O sistema cardiovascular pode também ser afetado, existindo pericardite em 25% dos pacientes. O envolvimento do sistema nervoso central é menos comum, mas quando presente provoca distúrbios sensoriais. [151]

As lesões orais são muito comuns em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. [154] As úlceras orais relacionadas com o lúpus eritematoso sistêmico podem ser do tipo aftoso e, quando presentes, tendem a ocorrer no palato mole e mucosa faríngea. [163] As lesões orais de lúpus eritematoso podem, também, estar diretamente relacionadas com as lesões cutâneas e devem ser classificadas do mesmo modo. As manifestações cutâneas de lúpus eritematoso podem ser específicas e não específicas mas são globalmente divididas em agudas, subagudas e crônicas. [154]

Lesões agudas:

As lesões cutâneas agudas apresentam-se clinicamente com o eritema que afeta a eminência malar da face e nariz formando uma lesão em forma de borboleta. O eritema possui tendência para não afetar a prega nasolabial. Outras manifestações incluem erupção exantematosa ou morbiliforme em zonas expostas ao sol ou lesões cutâneas do tipo bolhoso. [164] As lesões orais agudas podem ter várias apresentações clínicas possíveis: máculas vermelhas circunscritas, eritema palatino difuso, máculas purpúricas e erosões ou úlceras que

podem ser simétricas ou assimétricas. As lesões orais podem estar presentes mesmo na ausência de lesões cutâneas. A ulceração oral relacionada com a patologia é considerada preditiva de vasculite sistémica e pior prognóstico. [154]

Lesões subagudas:

As lesões cutâneas subagudas podem apresentar-se como placas papuloescamosas, tipo psoríase ou placas anulares-policíclicas que são fotossensíveis. Normalmente localizam-se na superfície extensora dos braços, ombros, pescoço e menos comumente na face. [151, 164] As lesões orais raramente estão presentes neste tipo de lúpus eritematoso. As lesões consistem em manchas vermelhas redondas, bem demarcadas que podem parecer ligeiramente depressivas. As lesões do lábio, quando presentes, são placas eritematosas difusas no vermelhão do lábio que se espalham para a pele do lábio e estão associadas a lúpus sistémico eritematoso generalizado. [154]

Lesões crónicas:

O lúpus eritematoso cutâneo crónico manifesta-se através da lesão discóide clássica que consiste numa placa redonda, descamativa e atrófica, bem circunscrita que surge predominantemente na face, orelhas e mais raramente nos braços e peito. [154] A cicatrização atrófica e despigmentação podem ocorrer em lesões antigas. [164] As lesões orais estão distribuídas assimetricamente na cavidade oral (palato, mucosa jugal, língua). Lesões palatinas isoladas podem estar presentes. A assimetria é importante no diagnóstico diferencial pois as lesões podem assemelhar-se a lesões de líquen plano, que são simétricas. É comum existir envolvimento do lábio, que pode apresentar lesões discóides bem demarcadas ou queilite difusa. As lesões tendem a espalhar-se e atingir a pele que circunda o lábio. [154]

Diagnóstico

A história médica e o exame clínico devem ser realizados e avaliados. Os sinais cutâneos necessitam de confirmação histopatológica. A imunofluorescência direta é outro procedimento utilizado e que deve ser realizado em pele lesada e em pele não lesionada não protegida pelo sol. Se forem encontrados anticorpos antinucleares, a sua especificidade deve ser determinada. [163] O diagnóstico requer a confirmação da presença de pelo menos quatro ou mais dos seguintes critérios: [165]

- *Rash* malar: eritema plano ou elevado localizado na região malar sem envolvimento da prega nasolabial;
- *Rash* discóide: lesões eritematosas associadas a queratose e tamponamento folicular; formação de cicatrizes atróficas em lesões antigas;
- Fotossensibilidade: reação cutânea incomum relativamente à exposição solar;
- Úlceras orais: ulceração oral ou nasofaríngea, normalmente não dolorosa;
- Artrite: artrite não erosiva que envolve duas ou mais articulações, caracterizada por edema ou derrame;
- Serosite: presença de pleurite ou pericardite devidamente diagnosticada;
- Doença renal: proteinúria persistente;
- Doença neurológica: convulsões ou psicoses que ocorrem na ausência de fármacos desencadeantes ou distúrbio metabólico conhecido;
- Doença hematológica: leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica;
- Doença imunológica: presença de anticorpos dsADN; anti-Smith; imunoglobulinas anti-fosfolípidos; testes serológicos falso-positivos para a sífilis. [165]

Tratamento

Manifestações sistêmicas:

Os corticosteroides sistêmicos são utilizados como fármaco *standard* utilizado para o tratamento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Alguns pacientes necessitam de doses baixas de prednisona para aliviar as manifestações da doença. Pacientes com nefrite, alterações no sistema nervoso central e hemorragia pulmonar podem necessitar de doses elevadas de corticosteroides, sendo a terapia intravenosa muitas vezes o meio de administração recomendado. Em pacientes com convulsões, doença cerebral orgânica ou mielite transversa, os corticosteroides intravenosos são administrados conjuntamente com ciclofosfamida. Os anti-inflamatórios não esteroides podem ser efetivos no tratamento das manifestações músculo-esqueléticas, no entanto, o risco de insuficiência renal deve ser avaliado antes da administração destes fármacos. [151]

Manifestações mucocutâneas:

Os pacientes devem evitar a exposição solar direta, principalmente durante as horas do meio do dia e durante os meses de verão. Os pacientes devem resguardar a face com chapéu-de-sol e utilização de protetores solares de amplo espectro. [151] É comum a utilização de

corticosteroides tópicos no tratamento das lesões cutâneas. O tratamento inicial inclui a aplicação diária de corticosteroide tópico na pele lesada durante 2 semanas seguida de um período de descanso de duas semanas. Os antimaláricos também podem ser efetivos no tratamento de manifestações cutâneas e facilitar o tratamento de artralguas, artrite e fadiga. [151, 166] Os três fármacos mais utilizados nos EUA para o tratamento do lúpus eritematoso cutâneo incluem sulfato de hidroxicloroquina (melhor tolerado com menos efeitos secundários), fosfato de cloroquina e quinacrina. Após o controlo da doença, a dose do antimalárico é diminuída para permitir a manutenção do controlo da patologia. As funções hepáticas e renais dos pacientes a realizar tratamento com hidroxicloroquina e cloroquina devem ser avaliadas periodicamente. [151]

1.2.2.4. Doenças Gastrointestinais

As lesões nos tecidos orais ou periorais podem muitas vezes ser manifestações de doenças gastrointestinais. As lesões orais podem ocorrer antes do começo das manifestações gastrointestinais, podendo, no entanto, estar presentes durante o curso da doença ou persistir após o tratamento da patologia. Por vezes, as lesões são similares às lesões gastrointestinais, ou as alterações orais verificadas são causadas por patologias sistémicas secundárias como a presença de síndromes de má absorção. [167]

1.2.2.4.1. Doença Celíaca

A doença celíaca é uma das doenças crónicas gastrointestinais mais comum no mundo. A patologia deve-se à intolerância permanente ao glúten, conduzindo ao dano persistente da mucosa intestinal com origem autoimune em indivíduos geneticamente predispostos. [168]

Epidemiologia

A doença celíaca está presente em indivíduos suscetíveis, existindo com elevada prevalência em mulheres. [169] A distribuição etária da doença é variável, podendo surgir nos primeiros 8 a 12 meses de idade (pode tornar-se evidente quando se inicia a ingestão de glúten) ou na terceira e quarta décadas de vida. [170] A prevalência da patologia é elevada em familiares de primeiro grau de doentes com doença celíaca comprovada por biópsia. [169] A

prevalência na Europa e Estados Unidos da América estimada é de 1% com uma faixa estatística de 0.5 a 1.26%. [171] A patologia é rara na África central e leste da Ásia. [169] A prevalência de doença celíaca está a aumentar devido à melhoria dos meios de diagnóstico e ao aumento da exposição a fatores ambientais. [171]

Etiopatogenia

Glúten é o termo genérico utilizado para representar a fração proteica presente em grãos de cereais que podem desencadear doença celíaca em indivíduos predispostos para a patologia. As proteínas possuem elevadas quantidades de resíduos de glutamina e prolina, o que lhes pode conferir propriedades anómalas, tais como resistência à proteólise luminal. A doença está fortemente associada aos genes HLA-DQ. Estudos revelam que após atravessarem o epitélio até à lâmina própria, os péptidos do glúten são desamidados pela transglutaminase e apresentados por células apresentadoras de antígenos DQ2+ ou DQ8+ a células T CD4+. Quando ativadas, as células T CD4+ *helper* 1 desencadeiam uma resposta imunitária conduzindo ao desenvolvimento de lesões da doença celíaca – infiltração de células inflamatórias no epitélio e na lâmina própria, hiperplasia críptica e atrofia das vilosidades intestinais. [169] A transglutaminase tecidual catalisa a modificação pós-translação de proteínas e é libertada durante a inflamação, possuindo dois papéis na inflamação: é o autoantígeno alvo para os anticorpos anti-endomísio e anti-trans-glutaminase (tTG) e uma enzima que aumenta o efeito imunoestimulatório do glúten (formação de péptidos de gliadina carregados negativamente capazes de se ligarem a células apresentadoras de antígenos DQ2+ ou DQ8+) [169, 172] A atrofia das vilosidades intestinais origina uma má absorção de macro e micronutrientes incluindo o ferro, cálcio, ácido fólico e vitaminas lipossolúveis. [173]

Características clínicas

A doença celíaca apresenta uma grande variedade de sintomas, podendo o paciente apresentar-se assintomático ou desenvolver sintomas severos. Os termos *minor*, *major* e *silenciosa* foram adotados para descrever de modo simples, conciso e claro a apresentação clínica da patologia. [169]

Apresentações clínicas de Doença Celíaca
<p>Doença Celíaca Silenciosa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes não referem existência de sintomas e não procuram assistência médica. - Maioria dos pacientes são familiares de pacientes diagnosticados com doença celíaca ou indivíduos que apresentam anticorpos anti-endomísio (Ig-A-EmA) ou anticorpos anti-trans-glutaminase (tTG) séricos.
<p>Doença Celíaca <i>Minor</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes relatam sintomas transientes ou aparentemente não relacionados (dispepsia, desconforto abdominal, alteração de hábito intestinal leve sem má-absorção mimetizando síndrome do intestino irritável; anemia sem causa aparente; fadiga; infertilidade; alterações neurológicas centrais ou periféricas; osteoporose; estatura baixa; defeitos de esmalte dentário; dermatite herpetiforme) ou sintomas isolados de doenças autoimunes relacionados com doença celíaca. - A biópsia é realizada na maioria dos pacientes que apresentem anticorpos anti-endomísio ou anticorpos anti-trans-glutaminase (tTG).
<p>Doença Celíaca <i>Major</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes apresentam sintomas de má absorção (diarreia maioritariamente noturna e incontinência), esteatorreia, perda de peso e outras manifestações de má-nutrição, câibras, espasmos musculares e edema periférico resultante da depleção de eletrólitos e albumina. - A maioria dos pacientes é indicado para a realização de biópsia tendo como base, apenas, os sintomas supramencionados.

Tabela n.º 3: Apresentações clínicas da doença Celíaca [169]

A patologia pode desenvolver-se em qualquer idade, no entanto, o aparecimento durante a infância quando está a ocorrer o desenvolvimento da dentição (antes dos 7 anos de idade), pode provocar hipoplasia e hipomineralização do esmalte. [168] A hipoplasia de esmalte é um sinal frequente de doença celíaca, sendo, possivelmente, a única manifestação da doença não tratada em crianças e adolescentes. Os dentes mais afetados são os incisivos e primeiros molares permanentes, uma vez que a fase odontogénica coincide com a fase ativa da doença. A hipoplasia de esmalte é causada pela hipocalcémia durante a formação do esmalte, assim como deficiência de vitamina D e A e malnutrição. [174]

Outros sinais orais associados com a doença celíaca são queilite angular, glossite e língua despapilada. O aparecimento de úlceras aftosas recorrentes e eritema lingual é comum, e a sua presença na cavidade oral pode estar relacionada com a má absorção observada nestes pacientes e relacionada com níveis baixos de ferro sérico, ácido fólico e vitamina B12. A ulceração é mais comum nos lábios e palato. [174-175] Alguns autores evidenciam que pacientes com doença celíaca possuem maior predominância de estomatite aftosa recorrente e sugerem que pode ser um indicador ou sinal precoce de enteropatia sensível ao glúten. [176] Um estudo científico revelou que ambas as patologias possuem uma associação significativa com antígenos HLA. A realização de uma dieta livre de glúten permite a melhoria da ulceração oral. [177]

Diagnóstico

O diagnóstico é muito importante, uma vez que pacientes com esta patologia podem não apresentar outros sintomas para além das manifestações orais referidas. [173] A avaliação endoscópica e biópsia do intestino delgado são os procedimentos *gold standard* que devem ser realizados para diagnosticar a doença celíaca. [178-179] A serologia é o primeiro teste a realizar. Os testes serológicos de anticorpos anti-endomísio (Ig-A-EmA) e anti-transglutaminase (tTG) demonstram elevada sensibilidade e especificidade no processo de diagnóstico. O teste inicial a realizar é o IgA-tTg. [180] A serologia pode não detetar alguns casos e, por isso, a biópsia deve ser realizada em qualquer caso que o clínico suspeite de doença celíaca mesmo após o resultado negativo no teste serológico. [181] A doença celíaca estabelecida pode ser detetada através de endoscopia que permite demonstrar a existência de atrofia de vilosidades intestinais. [180] A opinião científica consensual revela que são necessárias quatro a seis biópsias para obter o diagnóstico definitivo. [182]

Tratamento

O único tratamento comprovado para a doença celíaca consiste na adesão a uma dieta livre de glúten durante toda a vida. Todos os alimentos e fármacos que contêm glúten desde trigo, centeio, cevada e os seus derivados devem ser eliminados, uma vez que até mesmo pequenas quantidades podem ser prejudiciais. [169] A educação do paciente, supervisão próxima com aconselhamento nutricional e manutenção de adesão à dieta livre de glúten são cruciais para atingir a *compliance* do doente. [170] Ansiedade, obstipação e edema intestinal,

alterações na composição corporal e deficiências vitamínicas são efeitos adversos associados ao tratamento. [183]

1.2.2.4.2. Doença de Crohn

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal crônica transmural que pode afetar qualquer parte do sistema gastrointestinal, mas com potencial de envolvimento da pele, sistema músculo-esquelético, olhos e a cavidade oral. Tendo com base o local afetado, esta patologia pode ser classificada em ileíte (afeta apenas o íleo) ou colite (afeta apenas o cólon) ou ileocolite (afeta ambos). [167, 184]

Epidemiologia

A doença de Crohn afeta predominantemente indivíduos de raça caucasiana, em idade adulta jovem, com uma ligeira predileção por indivíduos do sexo feminino. A idade de pico de ocorrência da patologia é os 20-30 anos. [185-187] A patologia possui maior incidência no norte da Europa, Reino Unido e América do Norte. [187]

Etiopatogenia

A doença de Crohn desenvolve-se após a exposição da mucosa do trato gastrointestinal a fatores ambientais que num indivíduo geneticamente predisposto, desencadeiam uma ativação inapropriada do sistema imunitário da mucosa promovendo inflamação granulomatosa transmural. [188] A resposta imunitária anômala provocada por disfunção de neutrófilos pode predispor para a acumulação de conteúdo intestinal que provoca quebras na mucosa intestinal, resultando na formação de granulomas e inflamação crônica. [189] Os fatores ambientais relacionados com a patologia incluem:

- Agentes infecciosos: Alguns investigadores sugeriram que a DC pode resultar de uma forma de infecção crônica por vírus do sarampo no endotélio submucoso do intestino. Vários vírus foram identificados em granulomas de pacientes com DC. [190]
- Alimentação: A amamentação e a sua duração são consideradas fatores protetores relativamente ao desenvolvimento de DC. Por outro lado, o aumento de ingestão de hidratos de carbono, principalmente dos hidratos de carbono simples é considerado fator de risco para o desenvolvimento de DC. [190]

- Pasta dentífrica: Substâncias utilizadas como abrasivos em pastas dentífricas (fosfato tricálcico e quartzo) foram identificadas como capazes de penetrar o epitélio e originar lesões entéricas similares às existentes na DC. [184]
- Teoria da Cadeia Fria: A doença de Crohn pode resultar da exposição crônica a organismos que sobrevivem a baixas temperaturas tais como *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium botulinum* e *Bacillus cereus*. Segundo esta teoria, as bactérias desenvolvem-se em qualquer sistema de refrigeração (incluindo o frigorífico) e encontram-se nos alimentos, contribuindo para a ingestão crônica dos microrganismos. [191]
- Vias inflamatórias: A estimulação inflamatória pode ocorrer como resultado da penetração de produtos bacterianos através da barreira mucosa, conduzindo à interação direta com células imunitárias. [190]

Características clínicas

A doença de Crohn é uma entidade heterogênea compreendendo uma grande variedade de fenótipos complexos. [190] Ao exame macroscópico a parede intestinal adquire uma aparência lisa, perdendo o aspeto característico das vilosidades intestinais. As úlceras aftosas são comuns na doença de Crohn inicial e geralmente ocorrem nas placas de Peyer no intestino delgado. As úlceras podem coalescer, formando úlceras longitudinais. [192] Os sinais e sintomas de doença de Crohn são variáveis, e incluem cólicas abdominais, diarreia, melena, hemorragia rectal, vômitos, perda de apetite, fadiga e perda de peso. [193]

Vários fatores contribuem para a falha ou diagnóstico tardio de DC. Estes incluem a presença de sintomas não específicos, o padrão recorrente da patologia e presença de manifestações extraintestinais que podem dificultar a descoberta do envolvimento intestinal. [194] As manifestações extraintestinais podem ocorrer antes do aparecimento ou durante o curso de DC e têm sido reportados em 25 a 36% dos pacientes. As alterações mucocutâneas são o tipo mais comum de manifestações extraintestinais de DC, com prevalência entre os 15 a 75%. [195]

O envolvimento da cavidade oral pode ocorrer em todos os grupos etários, sendo mais comum na população pediátrica. As manifestações orais da doença podem ser o primeiro indício de doença de Crohn, no entanto, são mais comuns em pacientes já diagnosticados. [167] As alterações orais podem ocorrer antes, durante ou após a doença inflamatória intestinal independentemente da extensão e severidade dos sintomas. As alterações podem preceder a doença intestinal por vários anos com uma prevalência de 60% dos pacientes. A prevalência de manifestações orais em pacientes com DC varia de 0.5 a 80%. [196]

A manifestação oral mais comum de doença inflamatória intestinal inclui lesões não específicas (na histopatologia não são granulomatosas) e lesões específicas (aquelas que apresentam granulomas na histopatologia), sendo as específicas pouco comuns. Neste sentido, o diagnóstico de lesões orais isoladas com alterações granulomatosas pode ser difícil. [196] A tabela apresentada descreve as alterações orais específicas patognomônicas e não patognomônicas de doença de Crohn. [195]

Manifestações orais de Doença de Crohn
Patognomônicas: <ul style="list-style-type: none"> - Macroqueilia com ou sem fissuras - <i>Cobblestoning</i> da mucosa oral - Ulceração oral linear do vestibulo oral - Formação de pregas mucosas
Não patognomônicas: <ul style="list-style-type: none"> - Edema facial - Eritema perioral - Queilite angular - Pioestomatite <i>vegetans</i> - Edema oral difuso - Gengivite granular hiperplásica

Tabela n.º 4: Manifestações orais de doença de Crohn [195]

A existência de fissuras lineares, pregas mucosas e *cobblestoning* são considerados específicos e patognomônicos de doença de Crohn. *Cobblestoning* é caracterizado por edemas nodulares granulomatosos da mucosa labial e vestibular. [197] As lesões consistem em espessamentos da mucosa multifocais, lineares, nodulares ou polipóides com predileção pela mucosa jugal e labial e pregas mucobuciais. [167]

Outra característica patognomónica da doença é a presença de úlceras lineares e profundas com extensões hiperplásicas localizadas no vestíbulo oral. [195] As úlceras que são tipicamente persistentes, não devem ser confundidas com úlceras aftosas que são mais superficiais, com forma oval a arredondada que cicatrizam espontaneamente em aproximadamente 7 a 14 dias. As lesões são persistentes, ocorrendo remissão e recorrência frequentes. Microscopicamente as lesões exibem inflamação granulomatosa não caseosa subepitelial caracterizada por histiócitos epitelioides, células gigantes e linfócitos. Uma vez que lesões microscópicas granulomatosas estão presentes em variadas doenças, incluindo a granulomatose orofacial, o diagnóstico definitivo de doença de Crohn não pode ser realizado apenas com base na biópsia oral. No entanto, a biópsia oral direciona o clínico para a investigação do trato gastrointestinal. [167]

Apesar da estomatite aftosa recorrente afetar pacientes com doença de Crohn, as úlceras aftosas afetam frequentemente a população em geral e não são consideradas como característica oral específica de doença de Crohn. [195]

Diagnóstico

Não existe um exame *gold standard* para o diagnóstico de doença de Crohn. O diagnóstico é confirmado através da combinação da avaliação clínica e investigação endoscópica, histológica, radiológica e bioquímica. [192, 194] A história clínica deve incluir a descrição detalhada acerca do início dos sintomas, intolerâncias alimentares, medicação, tabagismo, história médica familiar e história de apendicectomia. Os sintomas da doença de Crohn são heterogêneos, mas comumente incluem presença de diarreia por um período superior a 6 semanas, dor abdominal e/ou perda de peso. Sintomas sistémicos tais como mal-estar, anorexia e febre também são comuns. Os sinais de inflamação aguda ou crónica, anemia, depleção de fluidos e sinais de má nutrição devem ser avaliados. Estes sintomas devem levantar a suspeita de doença de Crohn, especialmente em pacientes com idade jovem. [192] A investigação laboratorial inicial deve incluir hemograma completo e avaliação da elevação da proteína C reativa. O teste microbiológico para a toxina do *Clostridium difficile* deve ser realizado. [192, 198] A ileocolonoscopia e biópsias do segmento intestinal envolvido representam as ferramentas necessárias para estabelecer o diagnóstico definitivo. [190]

Tratamento

A terapêutica médica utilizada no tratamento da doença de Crohn resulta na resolução dos sinais e sintomas extraintestinais. [195] A gestão da doença requer a utilização de diversos fármacos:

- Corticosteroides: Prednisolona ou prednisona é utilizada em doses de 60 mg/d para pacientes com doença severa. A administração intravenosa é recomendada para pacientes com doença grave que necessitam de hospitalização. Os corticosteroides, independentemente da via de administração, devem ser administrados apenas até atingir o controlo da atividade inflamatória aguda, sendo os efeitos benéficos balanceados com os efeitos adversos. [190, 193]
- Antibióticos: Metronidazol e ornidazol podem ser efetivos no tratamento de pacientes com doença de Crohn com fístulas perianais. Ciprofloxacina pode ser utilizado como alternativa ao metronidazol. [190]
- Agentes Imunossupressores: Estes agentes devem ser utilizados em pacientes cuja dose de corticosteroides não pode ser descontinuada. Os agentes mais comumente utilizados são a azatioprina e o seu metabolito mercaptopurina. O efeito benéfico destes fármacos pode incluir a supressão de um subgrupo de células T. No entanto, os seus efeitos tóxicos frequentemente limitam a sua utilização. [190]
- Terapia anti-TNF- α : A disponibilidade destas moléculas permitiu oferecer um importante avanço na terapêutica da doença de Crohn. Infliximab liga-se ao precursor TNF na superfície celular conduzindo a apoptose de monócitos. Vários estudos revelam a eficácia do Infliximab em pacientes com doença de Crohn, principalmente aqueles que apresentam fístula e doença refratária ou dependente de esteroides. [190, 193]

1.2.2.4.3. Colite Ulcerativa

A colite ulcerativa é uma doença inflamatória do intestino que afeta a mucosa superficial de revestimento do intestino grosso e reto. O intestino delgado raramente é afetado. [193]

Epidemiologia

A colite ulcerativa é ligeiramente mais prevalente em indivíduos do sexo masculino. [199] A patologia possui um padrão bimodal relativamente à idade de começo, ou seja, apresenta um pico de prevalência na idade compreendida entre os 15 e 25 anos e outro aos 55-65 anos, podendo ocorrer em indivíduos de qualquer idade. A patologia é incomum em pessoas com idade inferior a 10 anos. [200]

Etiopatogenia

A etiologia de colite ulcerativa não é conhecida, no entanto, vários fatores foram associados à patologia. A hipótese patofisiológica aceite refere que um indivíduo suscetível possui alterações na imunidade mediada por células ou uma reatividade aumentada relativamente a bactérias comensais e que esta resposta imunitária desregulada predispõe para a inflamação do cólon. [201] Durante a patologia vários subtipos de linfócitos T acumulam-se na lâmina própria do segmento de cólon afetado causando um ataque citotóxico ao epitélio do cólon. Este fenómeno é acompanhado por um aumento da população linfócitos B com o aumento de produção de imunoglobulina G (IgG) e imunoglobulina E (IgE). [202] Uma característica comum da doença inflamatória intestinal é a presença de anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos e anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*. [203] As reações imunitárias comprometem a integridade da barreira epitelial e contribuem para a colite ulcerativa. Os fatores ambientais também possuem um papel preponderante no desenvolvimento da doença. [204] O sulfito de hidrogénio, um produto de bactérias redutoras de sulfato, foi implicado no dano da superfície mucosa e patogénese da colite ulcerativa. [193] Outros fatores que podem estar associados com a patologia incluem administração de anti-inflamatórios não esteroides (podem exacerbar a patologia), stress psicológico e psicossocial (desempenha um papel na apresentação da patologia e precipita exacerbações) e depleção de vitaminas A e E. [204-206]

Características Clínicas

A doença inicia-se tipicamente no reto e continua ao longo do intestino grosso, não atingindo as camadas mais profundas da parede intestinal. A colite ulcerativa pode ser classificada segundo a porção do colón afetada. Deste modo a patologia é classificada em:

- Proctite ulcerativa: envolvimento intestinal é limitado ao reto.
- Colite ulcerativa esquerda: envolvimento está limitado a porção do colón e do reto distal á flexura esplénica.
- Colite ulcerativa extensiva: envolvimento intestinal estende-se proximalmente à flexura esplénica. [193]
- Colite fulminante: forma rara e severa da doença que envolve a totalidade da parede intestinal e por vezes conduz a consequências fatais como megacólon tóxico, perfuração do cólon e peritonite. [207]

As manifestações orais da colite ulcerativa partilham muitas das manifestações da doença de Crohn, no entanto, as mais comuns são a presença de úlceras aftosas, estomatite, glossite, queilite e pústulas múltiplas designadas pioestomatite *vegetans*. [193] A pioestomatite *vegetans* consiste no surgimento de pústulas agregadas, dispersas ou linearmente orientadas tendo como base a mucosa eritematosa. Afetam vários locais da cavidade oral e apresentam diferentes graus de severidade. [208] Apesar de estar associada mais frequentemente à colite ulcerativa, a pioestomatite *vegetans* pode estar presente em pacientes com doença de Crohn. As lesões orais podem preceder as lesões gastrointestinais mas, geralmente, aparecem em simultâneo. [8]

Diagnóstico

O diagnóstico correto requer a correlação de informações clínicas, endoscópicas, histopatológicas e análises das fezes (investigação de agentes infecciosos). [209] Pode, também, ser necessário a execução de análises hematológicas como testes de função renal e hepática, taxa de sedimentação de eritrócitos e proteína C reativa para avaliar a presença de anemia, trombocitopenia, anormalidades de eletrólitos, alterações nos ductos hepáticos ou presença de processos inflamatórios. [193] A endoscopia e biópsia da mucosa intestinal são fontes importantes para o diagnóstico de colite ulcerativa. A sigmoidoscopia flexível é

utilizada para examinar o colón distal e é o método preferencial. No caso de existir incerteza no diagnóstico a colonoscopia total está indicada. [209] O exame endoscópico de pacientes com colite ulcerativa demonstra friabilidade, eritema e ulceração da mucosa intestinal, assim como a presença de pseudopólipos. [210-211] As amostras histológicas de mucosa intestinal anormal revelam atrofia de criptas, presença de células inflamatórias crónicas na lâmina própria e agregados linfóides basais. [209] Os sinais e sintomas incluem dor e distensão abdominal, diarreia crónica com hemorragia ou muco, perda de peso e fadiga. [193]

Tratamento

O tratamento da colite ulcerativa baseia-se na gestão inicial da patologia com corticosteroides e agentes anti-inflamatórios conjuntamente com o tratamento sintomático com agentes antidiarreicos e reidratação. O tratamento cirúrgico está contemplado quando o tratamento médico falha ou ocorre emergência cirúrgica como é o caso da perfuração do cólon. As opções cirúrgicas incluem colectomia, ileostomia, colectomia total e reconstrução ileorectal. Ocorre frequentemente desaparecimento de todos os sinais e sintomas sistémicos da colite ulcerativa após recessão do cólon. Os pacientes com colite ulcerativa devem estar conscientes do risco elevado que possuem em desenvolver cancro do cólon, devendo a intervenção cirúrgica ser protelada até 10 anos após a descoberta da doença nos casos não urgentes ou agudos. [209, 212]

1.2.2.5. Neoplasias Malignas

Todas as neoplasias malignas orais possuem potencial de produzir na sua evolução ulceração oral. [1] A ulceração observada com mais frequência, devido à sua incidência, é devida ao carcinoma das células escamosas, uma vez que este é um dos cancros mais comuns da cavidade oral. [213]

1.2.2.5.1. Carcinoma das Células Escamosas

Epidemiologia

Os indivíduos do sexo masculino possuem maior probabilidade de desenvolver cancros malignos comparativamente aos indivíduos do sexo feminino. No entanto, vários

estudos revelam que as taxas de incidência de cancro em mulheres estão a aumentar e a aproximar-se das taxas verificadas nos homens. O aumento da idade permite uma exposição prolongada a potenciais carcinogénios e, por isso, a incidência de cancro oral e faríngeo aumenta com a idade. [213] Vários estudos revelam que 90% dos cancros orais ocorrem em indivíduos com idade superior a 40 anos de idade, sendo os 65 anos a idade média de diagnóstico da patologia. [213-214] Indivíduos de raça negra possuem maior incidência de várias formas de cancro, incluindo o cancro da cavidade oral. As diferenças étnicas/raciais não estão apenas limitadas às taxas de incidência. A sobrevivência a 5 anos após o diagnóstico de cancro oral é aproximadamente 60% nos americanos caucasianos e apenas 36% nos americanos de raça negra. [213] A incidência é superior na Europa Ocidental quando comparada com o norte e sul da Europa. A taxa de mortalidade é mais elevada na Europa oriental. [215]

Etiopatogenia

A célula sobre a qual ocorrem alterações que conduzem ao desenvolvimento do carcinoma das células escamosas é o queratinócito oral. A patologia é originada por uma mutação do ADN, por vezes, espontânea mas muitas vezes estimulada pela exposição a agentes mutagénicos químicos, físicos ou infecciosos. As alterações no ADN conduzem à transformação de uma célula pré ou potencialmente maligna caracterizada pela capacidade de proliferar de modo descontrolado. [216] O estilo de vida e fatores genéticos e ambientais estão na base da patologia. Vários fatores de risco estão associados ao desenvolvimento da patologia, sendo os de maior importância a ingestão de álcool e o tabagismo. Outros fatores, tais como o baixo consumo de fruta e vegetais (com consequente aumento de ingestão de alimentos com alto teor de açúcar e gordura), exposição a radiação, infeções e imunodeficiência estão também envolvidos na iniciação da patologia. [217] Foi estabelecida uma relação da patologia com o vírus do papiloma humano (VPH). A prevalência de carcinoma das células escamosas é elevada em mulheres que possuem carcinoma cervical relacionado com o VPH, estando também aumentada nos seus parceiros. A possibilidade de transmissão sexual tem sido, por esse motivo, estudada. [218-220] Uma higiene oral deficiente pode também ser um fator de risco para o desenvolvimento da patologia. [216]

Independentemente dos iniciadores ou promotores, a neoplasia origina-se através de alterações genéticas e epigenéticas em genes supressores de tumores e oncogenes ocorrida em queratinócitos. [221] Os mecanismos genéticos e epigenéticos afetam a expressão de

proteínas reguladoras do ciclo celular tais como as cinases dependentes de ciclinas que controlam o início, progressão e finalização de ciclo celular, causando a exposição aumentada de ciclinas e perda de expressão de inibidores da cinase dependente de ciclina. A maior consequência é a desregulação da atividade da enzima que permite o crescimento descontrolado de células malignas. [221-222]

Características clínicas

Estágio inicial:

A apresentação clínica das lesões malignas iniciais é normalmente sob a forma de uma lesão leucoeritroplásica, consistindo em áreas vermelhas e esbranquiçadas com superfície rugosa e margens bem delimitadas. Ocorre alteração da elasticidade do tecido, que aparenta adquirir superfície endurecida. Na maioria das vezes não existe dor, podendo existir algum tipo de desconforto. [223]

Estágio avançado:

As características clássicas de malignidade oral incluem ulceração, induração e fixação aos tecidos subjacentes. A ulceração é muito comum e o tipo clínico mais conhecido de carcinoma das células escamosas. A lesão ulcerada normalmente possui margens e superfície irregular e é elevada e dura à palpação. [224-227] A ulceração é localmente destrutiva e quando atinge a língua pode originar dano no nervo hipoglosso ou lingual com ou sem disartria/disfagia. [8] Quando a ulceração possui grandes dimensões, o paciente refere dor e radiação da lesão para o ouvido ipsilateral. Outra manifestação pode ser a presença de um tumor exofítico com superfície verrucosa, margens pouco definidas e duro à palpação. [223]

A patologia pode estar associada a apresentações menos comuns como é o caso da parestesia do queixo, atraso de cicatrização após exodontia, existência de protuberância anormal, disfagia ou perda de peso. [224] Os casos avançados podem estar associados a metástases cervicais, evidenciadas através do alargamento cervical, especialmente se houver endurecimento ou fixação. As lesões mais avançadas estão associadas a dor severa, mobilidade dentária, hemorragia, disfagia, dificuldade na utilização de prótese dentária, trismo e otalgia. Nos estágios terminais os pacientes podem desenvolver anemia severa, caquexia e fístulas cutâneas. [223]

O carcinoma das células escamosas pode surgir em qualquer localização, no entanto, os locais mais comuns são a língua e o pavimento oral. Outras áreas envolvidas incluem a mucosa jugal, área retromolar, gengiva, palato mole e menos frequentemente a porção posterior da língua e palato duro. O envolvimento do lábio ocorre mais frequentemente em algumas áreas geográficas. [223, 228]

Diagnóstico

A história médica e dentária do paciente fornece informações importantes e necessárias para o estabelecimento do diagnóstico. A história familiar é também importante, uma vez que vários cânceros se manifestam de geração em geração na mesma família. [229] A história social pode também fornecer informações que facilitam o diagnóstico de cancro oral. O médico dentista deve possuir o registo da quantidade e tipo de tabaco que o paciente fuma, assim como da quantidade de consumo álcool e o seu tipo durante um período de tempo específico (por dia ou por semana). A data de início do hábito tabágico é também importante. O exame físico é determinante no processo de diagnóstico.[230] A exploração oral convencional (inspeção e palpação) é a técnica de exame mais comum. O exame extra-oral deve ser realizado e os nódulos linfáticos devem ser avaliados através da palpação. [231] A consistência, mobilidade, localização e arquitetura (dimensão, forma, simetria) devem ser avaliados. [230] A biópsia é o método mais fidedigno pelo qual o cancro oral é diagnosticado, podendo ser incisional ou excisional. A biópsia incisional é realizada incluindo tecido normal e anormal e está indicada quando a lesão possui grandes dimensões. A biópsia excisional é a técnica de eleição quando a lesão é relativamente pequena. [230, 232] Uma vez estabelecido o diagnóstico definitivo, é essencial determinar o estágio do tumor e avaliar a presença de metástases. A tomografia computadorizada de contraste com administração de contraste intravenoso permite a avaliação inicial do tecido mole, ósseo e envolvimento mucoso. Quando existe suspeita de invasão profunda de tecido mole, músculo ou tecido nervoso, a execução de uma ressonância magnética providencia o detalhe necessário para a realização do diagnóstico. [233] A tomografia por emissão de positrões é um exame que tem vindo a ser utilizado e que permite a identificação de doença primária, recorrente e metastática. [225]

Tratamento

O tratamento de eleição depende de vários fatores, especialmente o balanço entre os resultados positivos e os efeitos adversos. A cirurgia é o método amplamente utilizado conjuntamente com radioterapia e quimioterapia. A abordagem terapêutica depende do local, dimensão, profundidade de infiltração e proximidade com o osso. [216, 234] A radioterapia desempenha um papel importante no tratamento de carcinoma de células escamosas inicial ou no carcinoma avançado localizado quer como terapia única ou combinada com cirurgia e/ou quimioterapia. [235]

Estágio Inicial:

Os carcinomas superficiais da cavidade oral podem ser tratados com sucesso através de radioterapia ou excisão cirúrgica. Apesar de a radioterapia ser igual à cirurgia em termos de eficácia, a cirurgia é o tratamento preferido em tumores de estágio inicial. A terapia cirúrgica é uma intervenção única e de curta duração de tratamento, contrariamente à radioterapia que requer uma terapia diária durante 6 a 7 semanas e que pode acarretar diversos efeitos adversos de longo termo (xerostomia, disfagia ou osteoradionecrose). [233]

Estágio Avançado:

O paciente com cancro oral invasivo deve ser tratado através de uma intervenção interdisciplinar de profissionais de saúde, que pode incluir o cirurgião, patologista oral, patologista geral, oncologista, neurorradiologista, médico dentista, cirurgião maxilo-facial, terapeuta da fala e nutricionista. [236] A cirurgia com ou sem reconstrução associada a radioterapia pré e pós-operatória é utilizada na doença avançada. [237-238] O objetivo da cirurgia é conseguir atingir ressecção completa do tumor com margens livres. [233] A radiação pré-operatória está associada a elevada taxa de complicações pós-operatórias e, por isso, muitas vezes a radioterapia é iniciada após a cirurgia. [238] Apesar do tratamento primário ser cirúrgico, existe evidência científica que revela que a quimioterapia é um tratamento efetivo para pacientes com lesões T4. [239] A radioterapia pós-cirúrgica com ou sem quimioterapia é reservada para os casos em que existe possibilidade de recorrências. [233] Os casos em que ocorra envolvimento do pescoço N2 ou superior ou quando o exame histopatológico demonstra características desfavoráveis (invasão capsular ou metástases nos nódulos linfáticos) necessitam de terapia de radiação para essa área. [240-241]

1.2.3. Úlceras Orais de Origem Iatrogénica

1.2.3.1. Mucosite induzida por Tratamento de Cancro

A radioterapia como tratamento único ou associado a outros tratamentos é uma opção terapêutica muito utilizada no tratamento de várias lesões cancerígenas da cabeça e do pescoço. A radioterapia e quimioterapia afetam as células malignas e são também absorvidas pelo tecido oral e perioral sadio, especialmente em células de rápida divisão. [242] Neste sentido, a mucosite oral é um dos efeitos secundários mais comuns da radioterapia e quimioterapia. [243]

Epidemiologia

Aproximadamente metade dos tumores que afetam a cabeça e o pescoço são tratados com radioterapia, radioterapia associada a quimioterapia e cirurgia. Os pacientes mais jovens são aqueles que possuem maior risco de desenvolver mucosite associada a radioterapia, uma vez que o epitélio possui uma elevada taxa mitótica e um maior número de recetores de fatores de crescimento. [244] Quando se desenvolve mucosite, aproximadamente 80% dos pacientes tratados com radioterapia desenvolvem úlceras e pseudomembrana. [243, 245]

Etiopatogenia

A mucosite oral provocada por radioterapia e quimioterapia depende de três fatores modificadores: dose de radiação recebida, tipo de fármaco quimioterapêutico administrado e plano de administração. [246] O mecanismo fundamental envolvido no desenvolvimento de mucosite é muito mais complexo do que o simples dano provocado diretamente no epitélio. Um modelo de cinco estágios foi descrito e representa a patogénese da mucosite induzida:

1. Iniciação da lesão tecidual: Radiação ou quimioterapia induzem dano celular que resulta na morte de células epiteliais basais. A produção de espécies reativas de oxigénio por radiação ou quimioterapia desencadeiam a iniciação da lesão na mucosa.
2. Regulação positiva da inflamação: os radicais livres ativam segundos mensageiros que transmitem sinais do exterior da célula para o seu interior através de recetores de superfície. Vários fatores de transcrição são ativados, produzindo várias citocinas pró-

inflamatórias, tais como TNF- α , IL-1, IL-6 e proteína C reativa, conduzindo a um aumento da vascularização local.

3. Sinalização e amplificação: Os moduladores inflamatórios são libertados para o espaço intersticial e forma-se edema. Ocorre ativação de vias moleculares que amplificam o dano mucoso.
4. Ulceração e inflamação: agentes citotóxicos reduzem as mitoses das células epiteliais na cavidade oral, causando atrofia e ulceração. Microrganismos oportunistas rapidamente colonizam estas áreas, aumentando o risco de superinfecção.
5. Cicatrização: inicia-se a proliferação epitelial, assim como a diferenciação tecidual, permitindo recuperar a integridade do epitélio. [247-248]

Características Clínicas

Os danos provocados por radiação são dependentes da dose administrada. A primeira dose de radiação provoca hiperqueratose da mucosa oral, que se manifesta como uma ligeira descoloração que pode passar despercebida. [248] Quando o paciente recebe uma dose superior a 20 Gy, a mucosa adquire aparência eritematosa. O estágio mais severo é atingido quando a dose acumulada de radiação é superior a 30 Gy, normalmente após a terceira semana de tratamento. Nesta fase aparece a ulceração oral que muitas vezes é recoberta de pseudomembrana que facilita a colonização bacteriana. Após completar o tratamento, a mucosite desaparece espontaneamente em 2 a 6 semanas. [249-250]

A mucosite induzida por quimioterapia é, usualmente, mais agressiva, sendo as lesões mais visíveis e demarcadas. O eritema é observado cerca do quinto a oitavo dia de tratamento. Nos dias seguintes, desenvolve-se edema e ulceração. A mucosa adquire a sua aparência normal após 7 a 10 dias. [248] As lesões localizam-se na mucosa não queratinizada: mucosa labial e jugal, superfície lateral e ventral da língua, pavimento oral e palato mole. Apesar de estes serem os locais mais afetados a mucosite induzida por quimioterapia pode englobar toda a área exposta à radiação, incluindo regiões queratinizadas da cavidade oral. [250-253]

Diagnóstico

O diagnóstico de mucosite é baseado primariamente nas manifestações clínicas. A história clínica inclui todas as informações relacionadas com a saúde do paciente e, portanto, deve incluir todos os fármacos administrados e o exame oral permite analisar a aparência,

posição e fase de desenvolvimento das lesões orais. [248, 254] A mucosite induzida por radiação afeta a mucosa móvel assim como a mucosa fixa, apesar desta última ser usualmente menos afetada. Por outro lado, a mucosite induzida por quimioterapia afeta a mucosa móvel e raramente afeta o palato duro, gengiva e porção posterior da língua. [255] É necessário estabelecer um correto diagnóstico diferencial, o que pode ser difícil, uma vez que a mucosite pode ser acompanhada de superinfecção bacteriana, viral e fúngica. A execução de citologia esfoliativa e cultura microbiológica é necessária para realizar o diagnóstico definitivo. [249, 256-258]

Tratamento

Existem vários tratamentos disponíveis para o controlo da patologia, no entanto, não existe um protocolo *gold standard* que permita um melhor efeito terapêutico relativamente aos restantes. Antes de iniciar o tratamento para o cancro, deve ser efetuado exame clínico oral completo e exame dentário. Todos os focos de infeção devem ser eliminados antes de iniciar o tratamento oncológico. [248]

O gluconato de clorohexidina é um agente antimicrobiano que aparenta ser efetivo no controlo da mucosite, pois reduz significativamente a inflamação e ulceração oral associada a mucosite em pacientes a realizar quimioterapia intensiva. [248, 259] O colutório de benzidamina é uma solução com propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e anti-microbianas. Estudos revelam que esta solução permite reduzir a incidência de ulceração e eritema. Quando comparados, o colutório de clorohexidina é mais amplamente aceite e tolerado pelos pacientes, existindo menos efeitos adversos relativamente ao colutório de benzidamina. [248, 260]

A amifostina é um antioxidante, que atua como agente protetor relativamente a substâncias citotóxicas. Este fármaco torna-se um metabolito ativo quando é desfosforilado pela fosfatase alcalina. A amifostina reduz a mucosite e xerostomia, não existindo, no entanto, uma resposta objetiva na fase aguda. [248] A glutamina desempenha um papel importante na regulação do potencial redox intracelular, permitindo a redução de produção de citocinas pró-inflamatórias e citocinas indutoras de apoptose. [247] O gel de hialuronato é um fármaco utilizado apenas no tratamento de mucosite oral. É aplicado na superfície da mucosa oral criando uma barreira adesiva na superfície do epitélio. [261]

A utilização de terapia a laser de baixa energia para prevenir e tratar mucosite é a técnica terapêutica mais recente. Esta técnica acelera a regeneração e cicatrização de

ulceração, reduzindo a inflamação e a dor. [248, 262] Este efeito é atingido devido à conversão de energia da luz do laser em processos bioquímicos e fotofísicos, que transformam esta fonte em energia utilizada pela célula, o que resulta no aumento da síntese proteica e proliferação celular, promovendo a reparação tecidular. [248]

1.2.3.2. Ulceração provocada por Fármacos

Etiopatogenia

Uma grande variedade de fármacos pode originar úlceras na mucosa oral. [8] As úlceras orais induzidas por fármacos produzem-se segundo dois mecanismos diferentes: imunológico e não imunológico. As reações associadas ao primeiro mecanismo podem ser por sua vez de dois tipos: baseadas na imunidade humoral, na qual o próprio fármaco induz uma resposta imunológica ou baseadas na imunidade celular em que o efeito citotóxico local se deve a uma estimulação dos linfócitos T por células apresentadoras de antígenos. No mecanismo não imunológico, o fármaco estimula diretamente os monócitos e linfócitos para que libertem mediadores citotóxicos. [263] As úlceras orais induzidas por fármacos são geralmente únicas, isoladas e aparecem nos bordos laterais da língua. Podem ser rodeadas por um halo esbranquiçado e são normalmente mais resistentes aos tratamentos convencionais, podendo converter-se em úlceras crónicas. [1]

Características clínicas

Um grande espectro de fármacos tem sido implicado na origem de ulceração oral que pode apresentar-se de variadas formas, desde ulceração não específica a lesões do tipo aftoso ou erosões generalizadas da mucosa. A ulceração não específica ou do tipo aftoso pode ser causada por nicorandil (activador de canal de potássio), captopril e alguns anti-inflamatórios não esteroides. [37] Fármacos utilizados na supressão de doenças reumáticas como a penicilamina e o metotrexato também estão associados à ulceração oral. [37, 264] Agentes quimioterapêuticos estão também na origem de ulceração provocada por fármacos. Os pacientes que desenvolvem erupções liquenóides provocadas por fármacos que afetam a cavidade oral podem apresentar ulceração oral persistente ou intermitente. [37]

Queimaduras orais provocadas por fármacos:

A ulceração oral pode surgir após queimadura da mucosa através da ingestão accidental de cáusticos como a cal ou aplicação local de fármacos como a aspirina, comprimidos de potássio, suplementos pancreáticos e outros agentes como o ácido tricloroacético ou peróxido de hidrogénio. [37, 265] Alguns componentes de dentífricos, nomeadamente o laurel sulfato de sódio, podem causar irritação mucosa e ulceração. [37, 266] A aplicação de cocaína na mucosa oral também provoca lesões similares. [37]

Ulceração do tipo aftoso provocada por fármacos:

O laurel sulfato de sódio também pode provocar o aparecimento de úlceras orais similares a ulceração aftosa. Outros fármacos que podem originar ulceração oral do tipo aftoso incluem a utilização de bloqueadores beta (labetolol), alendronato, captopril, nicorandil, micofenolato, inibidores da protease, sulfonamidas e alguns anti-inflamatórios não esteroides. O mecanismo patogénico que provoca esta reação não está esclarecido. [37]

Fármacos com potencial para originarem úlceras do tipo aftoso		
Alendronato	Compostos de ouro	AINE's
Bloqueadores beta	Imiquimod	Olanzapina
Captopril	Indinavir	Penicilamina
Ciclosporina	Interferões	Sertralina
Docetaxel	Losartan	Sulfonamidas
Fluoxetina	Nicorandil	Tiotropio brometo

Tabela n.º 5: Fármacos com potencial para originarem úlceras do tipo aftoso [16, 263, 267-269]

Ulcerações provocadas por contacto direto de fármacos:

A estomatite de contacto corresponde ao surgimento de ulceração recorrente no local de irritação provocada por um determinado fármaco específico. Este tipo de ulceração pode ser causado por anestésicos, antibióticos, antissépticos, barbitúricos, cosméticos, materiais dentários, dentífricos, colutórios e fenacetina. Inicialmente as lesões são únicas, no entanto, com a exposição contínua ao fármaco podem tornar-se múltiplas. [13]

Fármacos com potencial para originarem irritação local da cavidade oral		
Aspirina	Isoproterenol	Cloreto de potássio
Fármacos anti-neoplásicos	Lítio	Selegelina
Cocaína	AINE's	Tetraciclina
Tartarato de ergotamina	Pancreatina	Soluções (mentol, fenol,
Peróxido de hidrogénio	Paraquat	clorofórmio)

Tabela n.º 6: Fármacos com potencial para originarem irritação local da cavidade oral [263, 269]

Mucosite provocada por fármacos:

Vários fármacos citotóxicos estão comumente associados a mucosite e ulceração, nomeadamente agentes quimioterapêuticos tais como metotrexato, fluorouracil, doxorrubicina, melfalano, mercaptopurina ou bleomicina. Agentes imunossupressivos também podem causar ulceração, pois os pacientes imunocomprometidos estão propensos ao aparecimento de úlceras de etiologia infecciosa, em particular, infeções por vírus herpes simples 1, varicela zoster, citomegalovírus e menos frequentemente as infeções gram-negativas e fúngicas. [13, 270]

Todos os agentes farmacológicos com potencial para causar ulceração da cavidade oral apresentam-se na tabela inframencionada.

Fármacos com potencial para originarem ulceração oral			
Fármacos anti-VIH	Clonazepam	Hidroxiureia	Penicilamina
Fármacos anti-neoplásicos	Codeína	Ibuprofeno	Penicilina
Alendronato	Disopiramida	Imatinib	Proguanil
Aluporinol	Enalapril	Imipramina	Prometazina
Alprazolam	Eritromicina	Indometacina	Propanolol
Aspirina	Fenitoína	Lamotrigina	Propiltiouracil
Atorvastatina	Fluconazol	Levamisol	Quinidina
Azatiopurina	Fluoxetina	Lítio	Estreptomicina
Barbituratos	Ganciclovir	Mesalamina	Sulfonamida
Captopril	Gefitinib	Metimazol	Terbutalina
Clorpromazina	Violeta de genciana	Mitomicina	Tetraciclina
Clofibrato	Compostos de ouro	Naproxeno	Venlafaxina
	Hidralazina	Olanzapina	Varfarina

Tabela n.º 7: Fármacos com potencial para originarem ulceração oral [263-264, 269, 271-274]

Diagnóstico

O número, persistência, dimensão, aparência da base e margens das úlceras devem ser avaliados durante o processo de diagnóstico. [275] A execução de uma lista detalhada de medicação atual é crítica para permitir identificar se a ulceração oral é induzida por fármacos, especialmente quando a ulceração é resistente à terapia ou possui causa indeterminada. [37]

Tratamento

O tratamento inclui a prescrição de colutório de clorhexidina a 0.2% e manutenção de uma higiene oral cuidada. O colutório de benzidamina, aplicação tópica de solução de lidocaína e a utilização de pasta de carboximetilcelulose podem reduzir a sintomatologia dolorosa provocada pela ulceração oral. [269] A ulceração provocada por fármacos pode apresentar melhoria com tratamento com corticosteroides tópicos, mas o tratamento definitivo está dependente da descontinuação do fármaco precipitante. [37]

2. OBJETIVO

O diagnóstico diferencial, realizado através da análise da história clínica, exame intra e extra-oral e de exames complementares é necessário para estabelecer um diagnóstico definitivo em pacientes que apresentem úlceras orais com etiologia desconhecida.

O objetivo deste trabalho consiste em contribuir para o estudo diferencial das lesões ulceradas, através da sua associação com doenças sistêmicas, realçando a importância da história clínica e do diagnóstico diferencial na realização de um diagnóstico de ulceração oral.

O correto desenvolvimento do diagnóstico diferencial permite a execução do diagnóstico definitivo, assim como o estabelecimento de um plano de tratamento individual adequado à situação clínica do paciente que apresente úlceras orais.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Desenho do Estudo e Amostra

O presente trabalho representa um estudo de casos clínicos. Procedeu-se à análise de 20 casos clínicos de pacientes que apresentavam úlceras orais na Clínica Universitária da Universidade Católica – Pólo de Viseu, na área de Medicina Oral, durante o segundo semestre do ano letivo 2011/2012.

Cada paciente foi avaliado, através da realização de história clínica detalhada, mediante a aplicação de questionário clínico (consultar anexo 1), e através do exame extra e intra-oral. Todos os pacientes realizaram pelo menos uma consulta de controlo posterior, salvo os casos que necessitaram de um maior número de consultas de controlo. Os casos clínicos foram descritos, efetuando caracterização clínica de cada caso, avaliando a possível origem das lesões ulceradas através da análise crítica e cuidada da situação clínica de cada paciente.

3.2.Recolha de Dados

Os pacientes aceitaram participar no estudo clínico preenchendo o questionário acerca do seu estado de saúde geral. O questionário clínico tinha como objetivo a recolha de toda a informação clínica prévia do paciente, sendo constituído por questões sobre a medicação que o paciente estava a efetuar, história de doença gastrointestinal, infecto-contagiosa, cutânea, reumatológica e cancerígena, assim como sobre hábitos sociais (tabagismo e alcoolismo) e alterações hematológicas observadas em análises anteriormente realizadas (consultar anexo 1).

Todos os pacientes assinaram o consentimento informado (consultar anexo 2), por escrito, após breve explicação do motivo da realização deste estudo e da importância da participação de cada paciente para o estudo do diagnóstico diferencial das lesões ulceradas orais.

4. DESCRIÇÃO DE CASOS CLÍNICOS

4.1. Caso clínico 1:

Antecedentes pessoais gerais

Paciente do sexo feminino, 34 anos. A paciente refere que possui depressão e, por isso, encontra-se medicada com mirtazapina, sertralina e alprazolam. Afirmou não possuir nenhuma patologia sistêmica, nem ter sido submetida a nenhuma intervenção cirúrgica. A paciente realizou análises clínicas em Dezembro de 2011, tendo sido detetado colesterol total elevado. A paciente nunca experienciou efeitos adversos relativamente a nenhum fármaco ou dispositivo médico. Não possui hábitos alcóolicos nem tabágicos.

Antecedentes pessoais dentários

A paciente já realizou endodontias, restaurações e exodontias. Não refere ter experienciado nenhum tipo de complicações pós-operatórias após intervenções terapêuticas dentárias.

Exame extra-oral

A paciente apresentava uma postura e marcha normal. A paciente não apresentava tumefações nem cicatrizes, não possuindo adenopatias cervicais nem outro tipo de patologias associadas às cadeias ganglionares.

Exame intra-oral

Paciente apresentava higiene oral insatisfatória. O palato duro e mole, pavimento oral, freios, língua, mucosa jugal e glândulas salivares apresentavam-se morfolologicamente normais. Lesões ulceradas estavam presentes no fundo do vestíbulo localizadas apicalmente aos dentes 43 e 44 com 4 e 2mm de maior diâmetro, região central branca com halo eritematoso, não sangrantes, dolorosas à palpação. Cinco lesões ulceradas estavam presentes na mucosa alveolar na região apical entre os dentes 41 e 43. Duas com maior diâmetro de 3mm e três com diâmetro de 4mm de centro esbranquiçado, halo avermelhado eritematoso, não sangrante, dolorosas à palpação. Os lábios apresentavam-se desidratados. O lábio inferior apresentava lesão vermelha na região central, circular, de 3mm de diâmetro, não sangrante,

não dolorosa. A paciente afirmou não possuir ulceração oral recorrente, nem ter experienciado evento traumático oral.



Figura n.º 1: Lesões ulceradas no fundo do vestibulo.

Exames complementares de diagnóstico



Figura n.º 2: Ortopantomografia da paciente.

Consulta de Controle

Realizou-se consulta de controle após 2 semanas e verificou-se a ausência de úlceras orais. A mucosa apresentava-se normal, com ausência de sinais de inflamação no local onde estavam previamente localizadas as úlceras orais. A paciente não referiu a existência de alterações sistêmicas durante o período de permanência da ulceração oral.

4.2. Caso clínico 2:

Antecedentes pessoais gerais

Paciente do sexo masculino, 22 anos. Paciente saudável, não existindo história de patologia sistêmica prévia. Realizou amigdalectomia parcial em 2001. Realizou análises sanguíneas em Março de 2012, sem que se verificassem alterações relativamente aos valores de referência. O paciente não é alérgico a nenhum fármaco ou dispositivo médico e nunca experienciou efeitos adversos. O paciente encontra-se medicado com zolpidem. Não possui hábitos alcoólicos nem tabágicos. Não existe história familiar de ulceração oral recorrente. O paciente refere que não é comum apresentar úlceras orais, não sabendo afirmar a data em que apresentou, pela última vez, lesões ulceradas.

Antecedentes pessoais dentários

O paciente já realizou endodontias, restaurações e exodontias. Não refere ter experienciado nenhum tipo de complicações pós-operatórias após intervenções terapêuticas dentárias.

Exame extra-oral

O paciente apresentava uma postura e marcha normal. Não se registou qualquer alteração da morfologia facial normal. O paciente não apresentava cicatrizes extra-orais, tumefações, adenopatias cervicais nem outro tipo de patologias associadas às cadeias ganglionares.

Exame intra-oral

O palato duro e mole, pavimento oral, vestíbulos, freios, língua, mucosa jugal e glândulas salivares apresentavam-se normais, sem alterações. O lábio inferior apresentava lesão ulcerada circular com 3mm de diâmetro, centro esbranquiçado, halo eritematoso, não sangrante, dolorosa. Era evidente a presença de uma segunda lesão ulcerada adjacente à primeira localizada vestibularmente a esta com menor dimensão (cerca de 1mm de diâmetro), circular, centro branco, halo eritematoso, não sangrante e dolorosa. O paciente referiu que as

lesões ulceradas surgiram na cavidade oral durante a semana em que foi realizada a consulta e após evento traumático (mordida acidental do lábio inferior).



Figura n.º 3: Lesões ulceradas no lábio inferior.

A consulta de controlo realizou-se uma semana depois, tendo sido verificada a completa cicatrização das lesões orais. O paciente surgiu numa nova consulta 2 meses após a primeira, apresentando uma lesão ulcerada circular localizada no lábio inferior medialmente à comissura labial esquerda de 5mm de diâmetro, não sangrante, halo eritematoso, dolorosa e com centro branco-acinzentado.



Figura n.º 4: Lesão ulcerada no lábio inferior.

Exames complementares de diagnóstico



Figura n.º 5: Ortopantomografia do paciente.

Consulta de Controle

A consulta de controle foi realizada após 2 semanas e verificou-se a ausência de úlceras orais. A mucosa apresentava-se normal, com ausência de sinais de inflamação no local onde estavam previamente localizadas as úlceras orais. O paciente não referiu a existência de alterações sistêmicas durante o período de permanência da ulceração oral.

4.3. Caso clínico 3:

Antecedentes pessoais gerais

Paciente do sexo feminino, 23 anos. Paciente saudável, não existindo história de patologia sistêmica prévia. Realizou análises sanguíneas em Abril de 2012, sem que se verificassem alterações dos valores normais. A paciente não é alérgica a nenhum fármaco ou dispositivo médico e nunca experienciou efeitos adversos. A paciente encontra-se medicada com a pílula. Não possui hábitos alcoólicos nem tabágicos. Não existe história familiar de ulceração oral recorrente.

Antecedentes pessoais dentários

A paciente realizou tratamento ortodôntico e possui selante de fissuras nos pré-molares inferiores. Não refere ter experienciado nenhum tipo de complicações pós-operatórias após intervenções terapêuticas dentárias.

Exame extra-oral

A paciente apresentava uma postura e marcha normal. Não se registou qualquer alteração da morfologia facial normal. A paciente não apresentava cicatrizes extra-orais, tumefações, adenopatias cervicais nem outro tipo de patologias associadas às cadeias ganglionares.

Exame intra-oral

Os lábios, palato duro e mole, pavimento oral, vestíbulos, freios, mucosa jugal e glândulas salivares apresentavam-se normais, sem alterações morfológicas. A língua apresentava lesões ulceradas circulares na região lateral direita, terço médio e anterior com 3, 5 e 6mm de diâmetro, respectivamente, coloração central esbranquiçada, halo eritematoso, não sangrantes, dolorosas.



Figura n.º 6: Lesões ulceradas na língua.

A paciente referiu surgimento de novas úlceras, uma semana após ter ocorrido a cicatrização das úlceras supramencionadas. A língua apresentava lesão ulcerada circular localizada parcialmente na região lateral e ventral ao nível do terço médio com 6mm de diâmetro, centro branco, halo eritematoso, não sangrante, dolorosa.



Figura n.º 7: Lesão ulcerada na região lateral e ventral ao nível do terço médio língua.

A mucosa jugal apresentava, também, lesão ulcerada localizada no terço médio com 3mm de diâmetro, circular, centro branco, halo eritematoso, não sangrante, dolorosa.

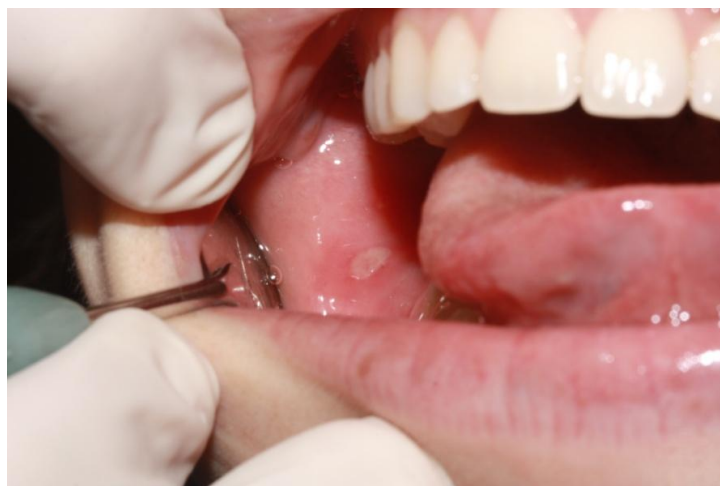


Figura n.º 8: Lesão ulcerada no terço médio da mucosa jugal.

A mucosa alveolar localizada ao nível do dente 43 apresentava lesão ulcerada com 4mm de diâmetro, circular, centro branco, halo eritematoso, não sangrante, dolorosa.



Figura n.º 9: Lesão ulcerada na mucosa alveolar.

Observações

A paciente revelou estar submetida a elevado stress psicológico durante as semanas que precederam a consulta. Uma vez que existiu recorrência da ulceração aftosa, foram pedidas análises sanguíneas com avaliação dos seguintes parâmetros: ácido fólico, vitamina B12, ferritina, transferritina, capacidade de fixação do ferro e ferro sérico.

Exames complementares de diagnóstico

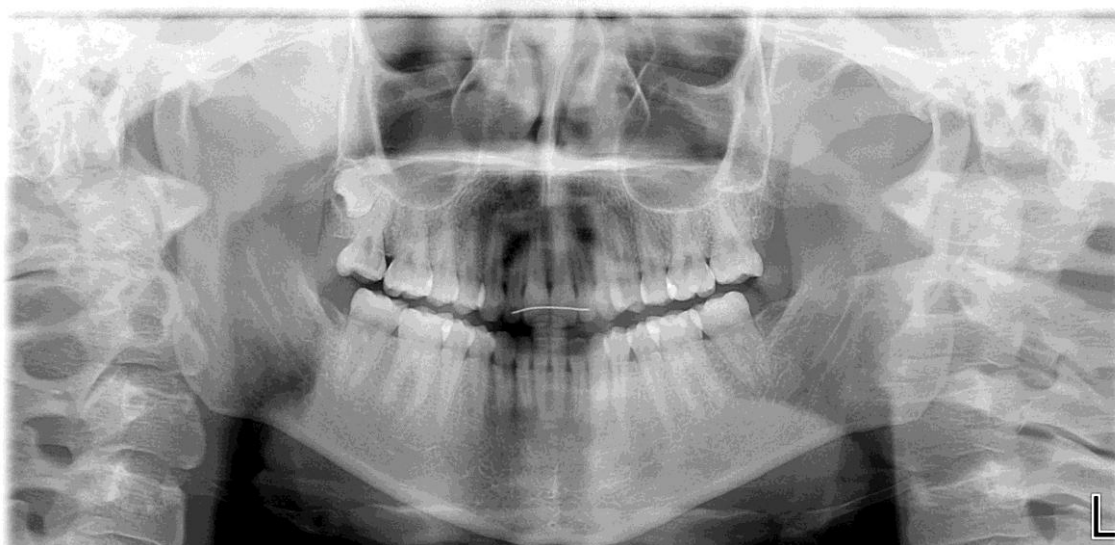


Figura n.º 10: Ortopantomografia da paciente.

Consulta de Controlo

A consulta de controlo foi realizada 3 semanas após a última consulta e verificou-se a ausência de úlceras orais. As úlceras permaneceram cerca de 10 dias na cavidade oral. No dia da consulta a mucosa apresentava-se normal, sem sinais de inflamação no local onde estavam previamente localizadas as úlceras orais. A paciente não referiu a existência de alterações sistémicas durante o período de permanência da ulceração oral. A paciente não realizou as análises sanguíneas pedidas. Foi realizada nova consulta de controlo 3 semanas após a última.

4.4. Caso clínico 4:

Antecedentes pessoais gerais

Paciente do sexo masculino, 22 anos. Paciente saudável, não existindo história de patologia sistêmica prévia. Realizou análises sanguíneas em 2004, sem que se verificassem alterações dos valores normais. O paciente não se encontra medicado nem é alérgico a nenhum fármaco ou dispositivo médico. Não possui hábitos alcoólicos nem tabágicos. O paciente refere não ser comum possuir úlceras orais, não sabendo afirmar em que data apresentou, pela última vez, ulceração na cavidade oral. Não existe história familiar de ulceração oral recorrente.

Antecedentes pessoais dentários

O paciente já realizou tratamento ortodôntico. Não refere ter experienciado nenhum tipo de complicações pós-operatórias após intervenções terapêuticas dentárias.

Exame extra-oral

O paciente apresentava uma postura e marcha normal. Não se registou qualquer alteração da morfologia facial normal. O paciente não apresentava tumefações nem cicatrizes extra-orais, não possuía adenopatias cervicais nem outro tipo de patologias associadas às cadeias ganglionares.

Exame intra-oral

Os lábios, vestíbulos, freios, mucosa jugal, pavimento oral, língua, palato duro e mole e glândulas salivares apresentavam-se normais, sem alterações morfológicas. Verificou-se a presença de lesão ulcerada circular localizada na mucosa alveolar mesialmente ao dente 33 com 3mm de diâmetro, cor amarelada central, halo eritematoso, não sangrante e dolorosa à palpação.



Figura n.º 11: Lesão ulcerada na mucosa alveolar.

Exames complementares de diagnóstico



Figura n.º 12: Ortopantomografia do paciente.

Consulta de Controlo

A consulta de controlo foi realizada uma semana após a última consulta e verificou-se a cicatrização da mucosa no local da ulceração oral. Realizou-se o exame clínico intra-oral e verificou-se a inexistência de úlceras orais ou de qualquer outra patologia na cavidade oral. O paciente não referiu a existência de alterações sistémicas durante o período de permanência da ulceração oral.

4.5. Caso clínico 5:

Antecedentes pessoais gerais

Paciente do sexo masculino, 31 anos. Paciente saudável, não existindo história de patologia sistémica prévia. Realizou amigdalectomia aos 3 anos de idade. Em Fevereiro de 2012, realizou análises sanguíneas pela última vez, sem que se verificassem alterações dos valores normais. O paciente não se encontra medicado nem é alérgico a nenhum fármaco ou dispositivo médico. Não possui hábitos alcoólicos, no entanto, possui hábito tabágico, afirmando que fuma 15 cigarros por dia. O paciente refere não ser comum possuir úlceras orais, não sabendo afirmar em que data apresentou, pela última vez, ulceração na cavidade oral. Não existe história familiar de ulceração oral recorrente.

Antecedentes pessoais dentários

O paciente já realizou endodontias, exodontias e restaurações. Nunca experienciou complicações pós-operatórias após intervenções terapêuticas dentárias.

Exame extra-oral

O paciente apresentava uma postura e marcha normal. Não se registou qualquer alteração da morfologia facial normal. O paciente apresentava cicatriz localizada na zona superior do nariz. O paciente não apresentava tumefações, adenopatias cervicais nem outro tipo de patologias associadas às cadeias ganglionares.

Exame intra-oral

O vestíbulo, freios, mucosa jugal, pavimento oral, palato mole e glândulas salivares apresentavam-se normais, sem alterações morfológicas. Os lábios apresentavam-se ligeiramente desidratados e a língua encontrava-se saburosa predominantemente no terço posterior da face dorsal. As gengivas apresentavam pigmentação melanocítica e encontravam-se ligeiramente inflamadas e edemaciadas. O palato duro apresentava lesão irregular, bilateral localizada entre os dentes 13 e 17 de coloração branco-acinzentada, não sangrante, não dolorosa. Verificou-se a presença de lesão ulcerada circular localizada no lábio

inferior com 3mm de diâmetro, centro branco, não sangrante, não dolorosa. A lesão apresentava-se ligeiramente elevada. Paciente refere que a lesão surgiu na semana anterior à realização da consulta.



Figura n.º 13: Lesão ulcerada no lábio inferior.



Figura n.º 14: Lesão ulcerada no lábio inferior (vista proximal).

Exames complementares de diagnóstico



Figura n.º 15: Ortopantomografia do paciente.

Consulta de Controle

A consulta de controle foi realizada duas semanas após a última consulta e verificou-se a cicatrização da mucosa no local da ulceração oral. Realizou-se o exame clínico intra-oral e verificou-se a inexistência de úlceras orais. No entanto, a lesão palatina permaneceu semelhante. O paciente não referiu a existência de alterações sistêmicas durante o período de permanência da ulceração oral.

4.6. Caso clínico 6:

Antecedentes pessoais gerais

Paciente do sexo masculino, 23 anos. Paciente saudável, não existindo história de patologia sistêmica prévia. Realizou análises sanguíneas em Abril de 2011, sem que se verificassem alterações dos valores normais. O paciente não se encontra medicado nem é alérgico a nenhum fármaco ou dispositivo médico. Não possui hábitos alcoólicos nem tabágicos. O paciente refere não ser comum possuir úlceras orais, não sabendo afirmar em que data apresentou, pela última vez, ulceração na cavidade oral. Não existe história familiar de ulceração oral recorrente.

Antecedentes pessoais dentários

O paciente já realizou restaurações, selante de fissuras e destartarizações. Nunca experienciou complicações pós-operatórias após intervenções terapêuticas dentárias.

Exame extra-oral

O paciente apresentava uma postura e marcha normal. Não se registou qualquer alteração da morfologia facial normal. O paciente não apresentava cicatrizes extra-orais, tumefações, adenopatias cervicais nem outro tipo de patologias associadas às cadeias ganglionares.

Exame intra-oral

O vestíbulo, freios, gengivas, pavimento oral, palato duro e mole e glândulas salivares apresentavam-se normais, sem alterações morfológicas. Os lábios apresentavam-se ligeiramente desidratados. A mucosa jugal esquerda apresentava lesão de mordisqueiro no terço posterior ao nível da oclusão molar. Os ductos de Stenon apresentavam-se ligeiramente hiperplasiados. Verificou-se a presença de lesão ulcerada circular localizada no terço anterior da língua, bordo lateral com 5mm de diâmetro, centro avermelhado, não sangrante, dolorosa à palpação, com bordos esbranquiçados ligeiramente elevados. Paciente refere que a lesão surgiu 4 dias antes do dia da consulta.



Figura n.º 16: Lesão ulcerada circular no bordo lateral do
terço anterior da língua

Exames complementares de diagnóstico



Figura n.º 17: Ortopantomografia do paciente.

Consulta de Controle

A consulta de controle foi realizada uma semana após a primeira consulta. O exame clínico intra-oral permitiu verificar a cicatrização da lesão ulcerada, assim como a inexistência de úlceras orais. O paciente não referiu a existência de alterações sistêmicas durante o período de permanência da ulceração oral.

4.7. Caso clínico 7:

Antecedentes pessoais gerais

Paciente do sexo feminino, 55 anos. A paciente refere que possui litíase biliar e nódulos na tireóide e está medicada com a pílula (Marvelon). Não é alérgica a nenhum fármaco ou dispositivo médico. A última vez que realizou análises sanguíneas foi em Maio de 2011, não existindo alteração dos valores de referência. Não possui doenças gastrointestinais, cutâneas, infecto-contagiosas nem cancerígenas, nunca se submetendo a radio ou quimioterapia. Não possui hábitos alcoólicos nem tabágicos. A paciente afirma que possui úlceras orais recorrentes com sintomatologia dolorosa, particularmente na mucosa gengival do terceiro quadrante, que surgiram cerca de um mês previamente à consulta de Medicina Oral. Não existe história familiar de ulceração recorrente.

Antecedentes pessoais dentários

A paciente já realizou endodontias, restaurações e exodontias. A paciente possui prótese acrílica superior e inferior. Nunca experienciou complicações pós-operatórias após intervenções terapêuticas dentárias.

Exame extra-oral

A paciente apresentava uma postura e marcha normal. Não se registou qualquer alteração da morfologia facial normal. A paciente não apresentava cicatrizes extra-orais, tumefações, adenopatias cervicais nem outro tipo de patologias associadas às cadeias ganglionares.

Exame intra-oral

O vestibulo, freios, pavimento da boca, palato duro e mole e glândulas salivares apresentavam-se normais, sem alterações morfológicas. Os lábios apresentavam-se ligeiramente desidratados, sendo que o lábio inferior apresentava uma lesão circular de cor negra com 2mm de diâmetro, em continuidade com a mucosa, não sangrante, não dolorosa. A mucosa do 3º quadrante apresentava lesão ulcerada com 11,5mm de diâmetro ântero-posterior

e 5,5 de diâmetro méso-distal, com bordos avermelhados, bem delimitada, centro depressivo e de coloração branca, não sangrante e dolorosa à palpação. A paciente possuía prótese acrílica inferior que traumatizava os tecidos. Efetuou-se desgaste na prótese com broca de acrílico e remarcou-se para avaliação após 3 semanas. A paciente foi aconselhada a não utilizar a prótese inferior durante dois dias e a administrar gel de clorhexidina na lesão durante uma semana.



Figura n.º 18: Lesão ulcerada no 3º quadrante.



Figura n.º 19: Lesão ulcerada no 3º quadrante (vista proximal).

Exames complementares de diagnóstico

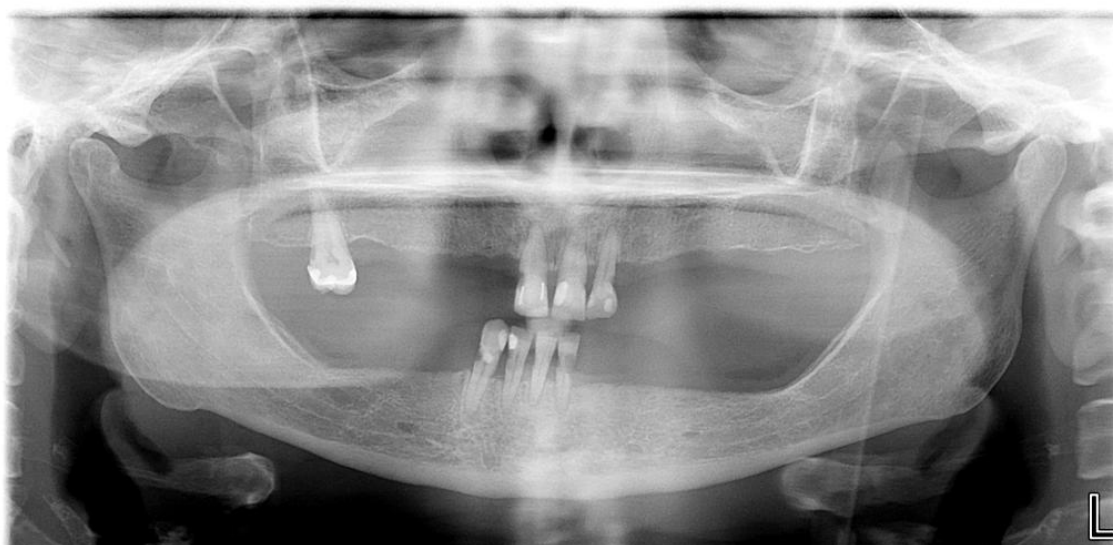


Figura n.º 20: Ortopantomografia da paciente.

Consulta de Controle

A consulta de controle foi realizada três semanas após a primeira consulta. O exame clínico intra-oral permitiu verificar a cicatrização quase total da lesão ulcerada, assim como a inexistência de úlceras orais. O paciente não referiu a existência de alterações sistêmicas durante o período de permanência da ulceração oral.

4.8. Caso clínico 8:

Antecedentes pessoais gerais

Paciente do sexo feminino, 33 anos. A paciente refere que visita regularmente o médico assistente pois está a recuperar de uma depressão estando medicada com lorazepam (Lorenin 1mg) e olanzapina (Zyprexa 2,5mg). Não é alérgica a nenhum fármaco ou dispositivo médico. A última vez que realizou análises sanguíneas foi em Janeiro de 2012, não existindo alteração dos valores de referência. Não possui doenças gastrointestinais, cutâneas, infecto-contagiosas nem cancerígenas, nunca se submetendo a radio ou quimioterapia. Não possui hábitos alcoólicos nem tabágicos. A paciente refere não ser comum possuir úlceras orais, não sabendo afirmar em que data apresentou, pela última vez, ulceração na cavidade oral. Não existe história familiar de presença de úlceras orais recorrentes.

Antecedentes pessoais dentários

A paciente já realizou restaurações e exodontias. Nunca experienciou complicações pós-operatórias após intervenções terapêuticas dentárias.

Exame extra-oral

A paciente apresentava uma postura e marcha normal. Não se registou qualquer alteração da morfologia facial normal. A paciente não apresentava cicatrizes extra-orais, tumefações, adenopatias cervicais nem outro tipo de patologias associadas às cadeias ganglionares.

Exame intra-oral

O vestíbulo, freios, pavimento oral, língua, palato duro e mole e glândulas salivares apresentavam-se normais, sem alterações morfológicas. A região jugal esquerda apresentava lesão de mordisqueiro no terço médio ao nível da oclusão dos molares. Os lábios apresentavam-se ligeiramente desidratados. Foi possível verificar a presença de lesão ulcerada oval com 2mm de comprimento mésio-distal e 1mm de altura, localizada na mucosa alveolar

vestibular da região do dente 34 de centro branco, halo eritematoso, não sangrante, em continuidade com a mucosa e dolorosa.



Figura n.º 21: Úlcera localizada na mucosa alveolar.

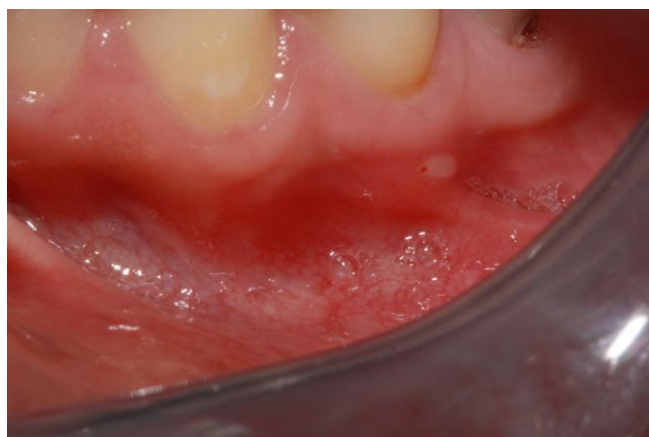


Figura n.º 22: Úlcera localizada na mucosa alveolar (vista proximal).

Exames complementares de diagnóstico



Figura n.º 23: Ortopantomografia da paciente.

Consulta de Controle

A consulta de controle foi realizada duas semanas após a primeira consulta. O exame clínico intra-oral permitiu confirmar que ocorreu a cicatrização da lesão ulcerada, assim como a inexistência de úlceras orais em toda a cavidade oral. A paciente não referiu a existência de alterações sistêmicas durante o período de permanência da ulceração oral.

4.9. Caso clínico 9:

Antecedentes pessoais gerais

Paciente do sexo feminino, 24 anos. Paciente saudável, não existindo história prévia ou atual de patologia sistêmica. Não está medicada com nenhum medicamento e não é alérgica a nenhum fármaco ou dispositivo médico. A última vez que realizou análises sanguíneas foi em 2009, não existindo alteração dos valores de referência. Não possui doenças gastrointestinais, cutâneas, infecto-contagiosas nem cancerígenas, nunca se submetendo a radio ou quimioterapia. Não possui hábitos alcoólicos nem tabágicos. A paciente refere não ser comum possuir úlceras orais, não sabendo afirmar em que data apresentou, pela última vez, ulceração na cavidade oral. No entanto, refere que possui vesículas labiais recorrentes que ulceram. A paciente afirma que experiencia sinais de rubor antes do surgimento das lesões vesiculares. Não existe história familiar de presença de úlceras orais recorrentes.

Antecedentes pessoais dentários

A paciente já realizou restaurações e exodontias. Nunca experienciou complicações pós-operatórias após intervenções terapêuticas dentárias.

Exame extra-oral

A paciente apresentava uma postura e marcha normal. Não se registou qualquer alteração da morfologia facial normal. A paciente não apresentava cicatrizes extra-orais, tumefações, adenopatias cervicais nem outro tipo de patologias associadas às cadeias ganglionares.

Exame intra-oral

O vestíbulo, freios, pavimento oral, gengivas, língua, mucosa jugal, palato duro e mole e glândulas salivares apresentavam-se normais, sem alterações morfológicas. Os lábios apresentavam-se ligeiramente desidratados. O lábio inferior apresentava lesão ulcerada oval

com maior diâmetro de 4mm, coloração avermelhada, não sangrante, não dolorosa. A paciente referiu que a lesão foi precedida de vesícula que ulcerou.



Figura n.º 24: Lesão ulcerada no lábio inferior.



Figura n.º 25: Lesão ulcerada no lábio inferior (vista proximal).

Exames complementares de diagnóstico



Figura n.º 26: Ortopantomografia da paciente.

Consulta de Controlo

A consulta de controlo foi realizada duas semanas após a primeira consulta. O exame clínico intra-oral permitiu confirmar que ocorreu a cicatrização da lesão ulcerada, assim como a inexistência de úlceras orais em toda a cavidade oral. A paciente não referiu a existência de alterações sistémicas durante o período de permanência da ulceração oral.

4.10. Caso clínico 10:

Antecedentes pessoais gerais

Paciente do sexo masculino, 23 anos. Paciente saudável, não existindo história prévia ou atual de patologia sistêmica. Não está medicado com nenhum medicamento e não é alérgico a nenhum fármaco ou dispositivo médico. A última vez que realizou análises sanguíneas foi em Junho de 2011, não existindo alteração dos valores de referência. Não possui doenças gastrointestinais, cutâneas, infecto-contagiosas nem cancerígenas, nunca se submetendo a radio ou quimioterapia. Não possui hábitos alcoólicos nem tabágicos. O paciente refere não ser comum possuir úlceras orais, não sabendo afirmar em que data apresentou, pela última vez, ulceração na cavidade oral.

Antecedentes pessoais dentários

O paciente já realizou endodontias, restaurações exodontias. Nunca experienciou complicações pós-operatórias após intervenções terapêuticas dentárias.

Exame extra-oral

O paciente apresentava uma postura e marcha normal. Não se registou qualquer alteração da morfologia facial normal. O paciente não apresentava cicatrizes extra-orais, tumefações, adenopatias cervicais nem outro tipo de patologias associadas às cadeias ganglionares.

Exame intra-oral

Os lábios, vestíbulo, freios, língua, pavimento oral, gengivas, mucosa jugal, palato duro e mole e glândulas salivares apresentavam-se normais, sem alterações morfológicas. O exame clínico intra-oral revelou a presença de lesão ulcerada circular com 3mm de diâmetro, localizada no lábio inferior com centro branco, bordos bem definidos eritematosos, não sangrante, não dolorosa.



Figura n.º 27: Lesão ulcerada no lábio inferior.



Figura n.º 28: Lesão ulcerada no lábio inferior (vista proximal).

O paciente afirmou que a lesão surgiu nos três dias que antecederam o dia da consulta de Medicina Oral.

Exames complementares de diagnóstico



Figura n.º 29: Ortopantomografia do paciente.

Consulta de Controle

A consulta de controle foi realizada uma semana após a primeira consulta. O paciente não referiu a existência de alterações sistêmicas durante o período de permanência da ulceração oral. O exame clínico intra-oral permitiu confirmar que ocorreu a cicatrização da lesão, assim como a inexistência de úlceras orais em toda a cavidade oral.

4.11. Caso clínico 11:

Antecedentes pessoais gerais

Paciente do sexo feminino, 23 anos. Paciente saudável, não existindo história prévia ou atual de patologia sistêmica. Não possui doenças gastrointestinais, cutâneas, infecto-contagiosas nem cancerígenas, nunca se submetendo a radio ou quimioterapia. A última vez que realizou análises sanguíneas foi em 2010, não existindo alteração dos valores de referência. Não está medicada com nenhum medicamento e não é alérgica a nenhum fármaco ou dispositivo médico. Não possui hábitos alcoólicos nem tabágicos. Não existe história familiar de ulceração recorrente. A paciente refere não ser comum possuir úlceras orais, não sabendo afirmar em que data apresentou, pela última vez, ulceração na cavidade oral.

Antecedentes pessoais dentários

A paciente já realizou restaurações dentárias. Nunca experienciou complicações pós-operatórias após intervenções terapêuticas dentárias.

Exame extra-oral

Não se registou qualquer alteração da morfologia facial normal. A paciente não apresentava cicatrizes extra-orais, tumefações, adenopatias cervicais nem outro tipo de patologias associadas às cadeias ganglionares. A paciente apresentava uma postura e marcha normal.

Exame intra-oral

Os lábios, língua, vestibulo, freios, pavimento oral, gengivas, palato duro e mole e glândulas salivares apresentavam-se normais, sem alterações morfológicas. A mucosa jugal direita apresentava lesão de mordisqueiro ao nível da oclusão dos pré-molares e molares, assim como uma lesão ulcerada no terço anterior. A lesão era do tipo aftoso e possuía forma oval com diâmetro ântero-posterior de 3mm e de altura 1mm, halo eritematoso, centro branco, não sangrante, sendo dolorosa à palpação.



Figura n.º 30: Lesão ulcerada no terço anterior da mucosa jugal.

Exames complementares de diagnóstico



Figura n.º 31: Ortopantomografia da paciente.

Consulta de Controle

A consulta de controle foi realizada uma semana após a primeira consulta. O exame clínico intra-oral permitiu confirmar que ocorreu a cicatrização da lesão, assim como a inexistência de úlceras orais em toda a cavidade oral. A paciente não referiu a existência de alterações sistêmicas durante o período de permanência da ulceração oral.

4.12. Caso clínico 12:

Antecedentes pessoais gerais

Paciente do sexo feminino, 24 anos. Paciente saudável, não existindo história prévia ou atual de patologia sistêmica. Não possui doenças gastrointestinais, cutâneas, infecto-contagiosas nem cancerígenas, nunca se submetendo a radio ou quimioterapia. A paciente está medicada com a pílula (Gynera) e não é alérgica a nenhum fármaco ou dispositivo médico. A última vez que realizou análises sanguíneas foi em Julho de 2011, não existindo alteração dos valores de referência. Não possui hábitos alcoólicos nem tabágicos. A paciente refere não ser comum possuir úlceras orais, não sabendo afirmar em que data apresentou, pela última vez, ulceração na cavidade oral. Não existe história de casos de ulceração recorrente na família da paciente.

Antecedentes pessoais dentários

A paciente já realizou endodontias, restaurações dentárias, prostodontia fixa e tratamento ortodôntico. Nunca experienciou complicações pós-operatórias após intervenções terapêuticas dentárias.

Exame extra-oral

Não se registou qualquer alteração da morfologia facial normal. A paciente não apresentava cicatrizes extra-orais, tumefações, adenopatias cervicais nem outro tipo de patologias associadas às cadeias ganglionares. A paciente apresentava uma postura e marcha normal.

Exame intra-oral

A língua, vestíbulo, freios, mucosa jugal, pavimento oral, gengivas, palato duro e mole e glândulas salivares apresentavam-se normais, sem alterações morfológicas. O lábio inferior apresentava uma lesão circular ulcerada de 4mm de diâmetro, dolorosa à palpação, não sangrante, centro branco, bordo branco, bem definido em continuidade com a mucosa.

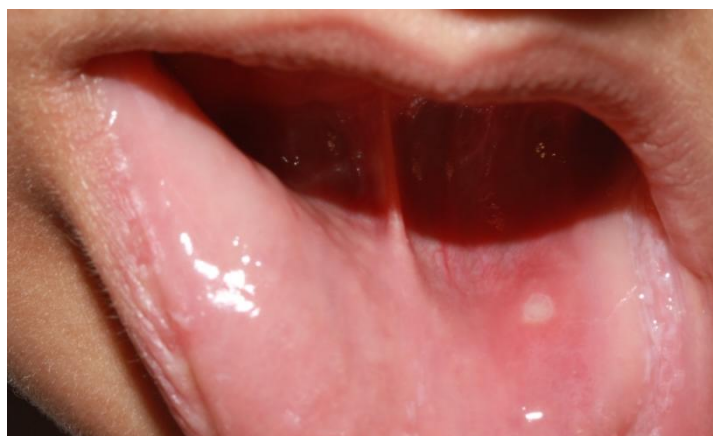


Figura n.º 32: Lesão ulcerada no lábio inferior.

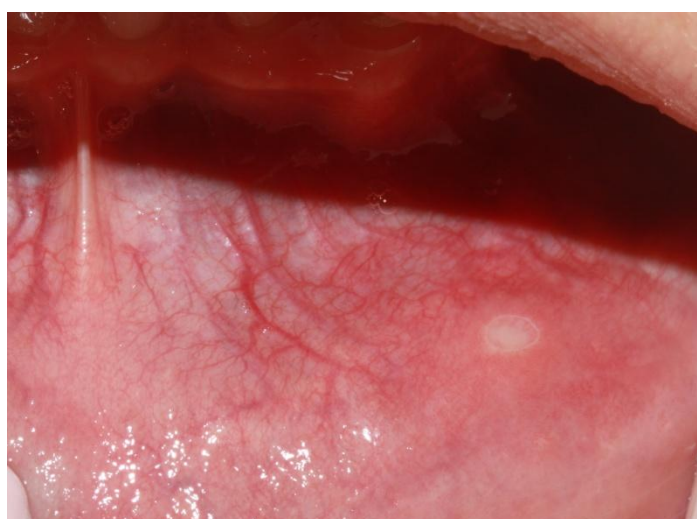


Figura n.º 33: Lesão ulcerada no lábio inferior (vista proximal).

Exames complementares de diagnóstico



Figura n.º 34: Ortopantomografia da paciente.

Consulta de Controlo

A consulta de controlo foi realizada uma semana após a primeira consulta. O exame clínico intra-oral permitiu confirmar que ocorreu a cicatrização da lesão, assim como a inexistência de úlceras orais em toda a cavidade oral. A paciente não referiu a existência de alterações sistémicas durante o período de permanência da ulceração oral.

4.13. Caso clínico 13:

Antecedentes pessoais gerais

Paciente do sexo feminino, 27 anos. Paciente saudável, não existindo história prévia ou atual de patologia sistêmica. Não possui doenças gastrointestinais, cutâneas, infecto-contagiosas nem cancerígenas, nunca se submetendo a radio ou quimioterapia. A paciente está medicada com a pílula e não é alérgica a nenhum fármaco ou dispositivo médico. A última vez que realizou análises sanguíneas foi em Setembro de 2011, não existindo alteração dos valores de referência. Não possui hábitos alcoólicos nem tabágicos. A paciente refere não ser comum possuir úlceras orais, não sabendo afirmar quando apresentou, pela última vez, úlceras orais. Não existe história familiar de ulceração oral recorrente.

Antecedentes pessoais dentários

A paciente já realizou exodontias, endodontias, restaurações dentárias e tratamento ortodôntico. Nunca experienciou complicações pós-operatórias após intervenções terapêuticas dentárias.

Exame extra-oral

A paciente apresentava uma postura e marcha normal. Não se registou qualquer alteração da morfologia facial normal. A paciente não apresentava cicatrizes extra-orais, tumefações, adenopatias cervicais nem outro tipo de patologias associadas às cadeias ganglionares.

Exame intra-oral

Os lábios, vestibulo, freios, mucosa jugal, pavimento oral, gengivas, palato duro e mole e glândulas salivares apresentavam-se normais, sem alterações morfológicas. A língua apresentava uma lesão ulcerada oval com predomínio do diâmetro ântero-posterior de 4mm, margem bem delimitada e eritematosa e centro amarelo-acinzentado. A lesão era dolorosa à palpação, não sangrante.



Figura n.º 35: Lesão ulcerada no terço anterior da língua.

A mucosa alveolar vestibular situada apicalmente ao dente 32 apresentava uma lesão ulcerada com 5mm de diâmetro, não sangrante, dolorosa, com centro e halo de coloração branca em continuidade com o resto da mucosa. A paciente afirmou que ambas as lesões surgiram na semana em que se realizou a consulta.



Figura n.º 36: Lesão ulcerada na mucosa alveolar vestibular.

Exames complementares de diagnóstico

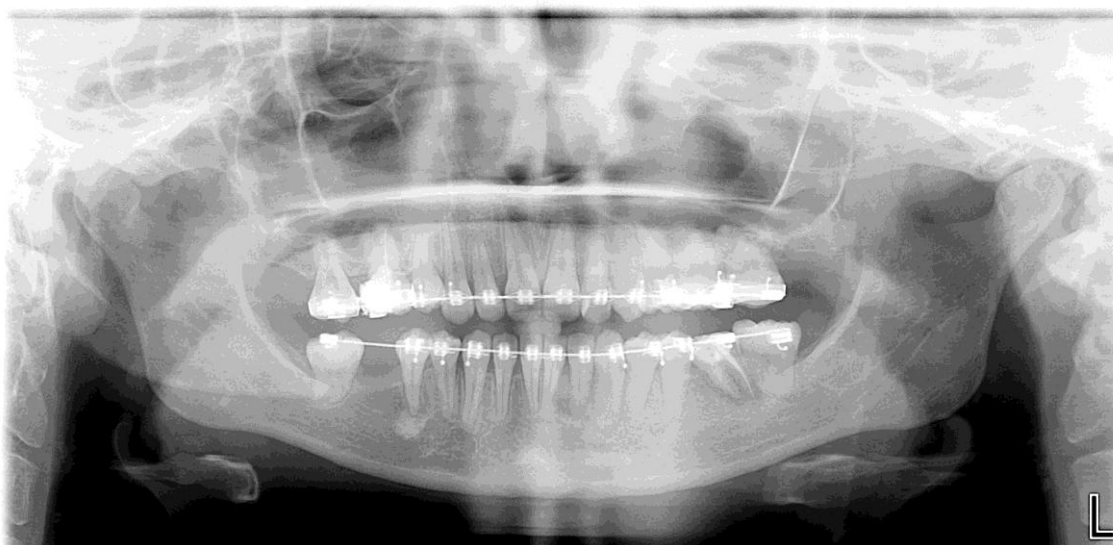


Figura n.º 37: Ortopantomografia da paciente.

Nota: A ortopantomografia apresentada foi efetuada anteriormente à remoção do aparelho ortodôntico.

Consulta de Controle

A consulta de controle foi realizada duas semanas após a primeira consulta. O exame clínico intra-oral permitiu confirmar que ocorreu a cicatrização das lesões, assim como a confirmação da inexistência de úlceras orais em toda a cavidade oral. A paciente não referiu a existência de alterações sistêmicas durante o período de permanência da ulceração oral.

4.14. Caso clínico 14:

Antecedentes pessoais gerais

Paciente do sexo feminino, 34 anos. Paciente saudável, não existindo história prévia ou atual de patologia sistêmica. A paciente não está medicada com nenhum medicamento e não é alérgica a nenhum fármaco ou dispositivo médico. A última vez que realizou análises sanguíneas foi em Julho de 2011, tendo sido detetado colesterol total elevado. Não possui doenças gastrointestinais, cutâneas, infecto-contagiosas nem cancerígenas, nunca se submetendo a radio ou quimioterapia. Não possui hábitos alcoólicos nem tabágicos. Não existe história clínica de presença de úlceras orais na família. A paciente refere não ser comum possuir úlceras orais, não sabendo afirmar em que data apresentou, pela última vez, ulceração na cavidade oral.

Antecedentes pessoais dentários

A paciente já realizou exodontias, restaurações dentárias e tratamento ortodôntico. Nunca experienciou complicações pós-operatórias após intervenções terapêuticas dentárias.

Exame extra-oral

A paciente apresentava uma postura e marcha normal. Não se registou qualquer alteração da morfologia facial normal. Não apresentava cicatrizes extra-orais, tumefações, adenopatias cervicais nem outro tipo de patologias associadas às cadeias ganglionares.

Exame intra-oral

Os lábios, vestíbulo, freios, pavimento oral, gengivas, palato duro e mole e glândulas salivares apresentavam-se normais, sem alterações morfológicas. A língua apresentava-se saburrosa. A mucosa jugal do lado esquerdo apresentava uma lesão ulcerada circular com 1mm de diâmetro, localizada no terço posterior. A úlcera possuía um aspeto central branco com halo eritematoso, sendo dolorosa à palpação. A paciente referiu que a lesão surgiu três dias antes da consulta de Medicina Oral.



Figura n.º 38: Lesão ulcerada no terço médio da mucosa jugal esquerda.

Exames complementares de diagnóstico



Figura n.º 39: Ortopantomografia da paciente.

Nota: A ortopantomografia apresentada foi efetuada anteriormente à remoção do aparelho ortodôntico.

Consulta de Controle

A consulta de controle foi realizada uma semana após a primeira consulta. A paciente não referiu a existência de alterações sistêmicas durante o período de permanência da ulceração oral. O exame clínico intra-oral permitiu confirmar que ocorreu a cicatrização da lesão, assim como a confirmação da inexistência de úlceras orais em toda a cavidade oral.

4.15. Caso clínico 15:

Antecedentes pessoais gerais

Paciente do sexo feminino, 36 anos. Paciente saudável, não existindo história prévia ou atual de patologia sistêmica. Não possui doenças gastrointestinais, cutâneas, infecto-contagiosas nem cancerígenas, nunca se submetendo a radio ou quimioterapia. A paciente está medicada com a pílula (Yasminelle 3mg/0,02mg) e não é alérgica a nenhum fármaco ou dispositivo médico. Realizou análises sanguíneas, pela última vez, em Setembro de 2011, sem que tenham sido detetados valores anormais. Não possui hábitos alcoólicos nem tabágicos. A paciente refere não ser comum possuir úlceras orais, não sabendo afirmar em que data apresentou, pela última vez, ulceração na cavidade oral. Não existe história familiar de presença de úlceras orais recorrentes.

Antecedentes pessoais dentários

A paciente já realizou exodontias, restaurações dentárias e tratamento endodôntico. Nunca experienciou complicações pós-operatórias após intervenções terapêuticas dentárias.

Exame extra-oral

A paciente apresentava uma postura e marcha normal. Não se registou qualquer alteração da morfologia facial normal. A paciente não apresentava cicatrizes extra-orais, tumefações, adenopatias cervicais nem outro tipo de patologias associadas às cadeias ganglionares.

Exame intra-oral

Os lábios, vestibulo, freios, pavimento oral, mucosa jugal, palato mole e glândulas salivares apresentavam-se normais, sem alterações morfológicas. A língua apresentava-se saburrosa. As gengivas apresentavam-se edemaciadas e inflamadas. O exame clínico intra-oral revelou a presença de lesão ulcerada localizada no terço anterior do palato ao nível dos dentes 24 e 25 com 3mm de diâmetro, centro avermelhado, bordos bem definidos

eritematosos, não sangrante, não dolorosa. A paciente referiu que a lesão surgiu três dias depois de intervenção terapêutica dentária, nomeadamente após restauração do dente 25.



Figura n.º 40: Lesão ulcerada no terço anterior do palato duro.

Exames complementares de diagnóstico



Figura n.º 41: Ortopantomografia da paciente.

Consulta de Controle

A consulta de controle foi realizada duas semanas após a primeira consulta. O exame clínico intra-oral permitiu confirmar que ocorreu a cicatrização da lesão, assim como a confirmação da inexistência de úlceras orais em toda a cavidade oral. A paciente não referiu a existência de alterações sistêmicas durante o período de permanência da ulceração oral.

4.16. Caso clínico 16:

Antecedentes pessoais gerais

Paciente do sexo feminino, 22 anos. Paciente saudável, não existindo história prévia ou atual de patologia sistêmica. Não possui doenças gastrointestinais, cutâneas, infecto-contagiosas nem cancerígenas, nunca se submetendo a radio ou quimioterapia. A paciente não está medicada com nenhum medicamento e não é alérgica a nenhum fármaco ou dispositivo médico. A última vez que realizou análises foi em Agosto de 2011 sem que tenham sido detetados valores anormais. Não possui hábitos alcoólicos nem tabágicos. Não existe história familiar de presença de úlceras orais recorrentes. A paciente refere não ser comum possuir úlceras orais, não sabendo afirmar em que data apresentou, pela última vez, ulceração na cavidade oral.

Antecedentes pessoais dentários

A paciente já realizou exodontias e restaurações dentárias. Nunca experienciou complicações pós-operatórias após intervenções terapêuticas dentárias.

Exame extra-oral

A paciente apresentava uma postura e marcha normal. Não se registou qualquer alteração da morfologia facial normal. A paciente não apresentava cicatrizes extra-orais, tumefações, adenopatias cervicais nem outro tipo de patologias associadas às cadeias ganglionares.

Exame intra-oral

Os lábios, vestibulo, freios, língua, pavimento oral, gengivas, mucosa jugal, palato duro e mole e glândulas salivares apresentavam-se normais, sem alterações morfológicas. O exame clínico intra-oral revelou a presença de lesão ulcerada circular com 3mm de diâmetro localizada no terço médio da mucosa jugal ao nível da oclusão dentária com centro branco, bordos bem definidos eritematosos, não sangrante, não dolorosa. A paciente afirma que a lesão surgiu nos três dias que antecederam o dia da consulta de Medicina Oral.



Figura n.º 42: Lesão ulcerada no terço médio da mucosa jugal esquerda.

Exames complementares de diagnóstico



Figura n.º 43: Ortopantomografia da paciente.

Consulta de Controlo

A consulta de controlo foi realizada uma semana após a primeira consulta. O exame clínico intra-oral permitiu confirmar que ocorreu a cicatrização da lesão, assim como a confirmação da inexistência de úlceras orais em toda a cavidade oral. A paciente não referiu a existência de alterações sistémicas durante o período de permanência da ulceração oral.

4.17. Caso clínico 17:

Antecedentes pessoais gerais

Paciente do sexo feminino, 23 anos. Paciente saudável, não existindo história prévia ou atual de patologia sistêmica. Não possui doenças gastrointestinais, cutâneas, infecto-contagiosas nem cancerígenas, nunca se submetendo a radio ou quimioterapia. A paciente não está medicada com nenhum medicamento e não é alérgica a nenhum fármaco ou dispositivo médico. A última vez que realizou análises foi em Janeiro de 2012, não existindo alterações dos valores normais. Não possui hábitos alcoólicos nem tabágicos. A paciente refere não ser comum possuir úlceras orais, no entanto, desde a colocação do aparelho ortodôntico fixo refere que possui lesões orais frequentes nos lábios e mucosa jugal.

Antecedentes pessoais dentários

A paciente já realizou restaurações dentárias. Nunca experienciou complicações pós-operatórias após intervenções terapêuticas dentárias.

Exame extra-oral

A paciente apresentava uma postura e marcha normal. Não se registou qualquer alteração da morfologia facial normal. A paciente não apresentava cicatrizes extra-orais, tumefações, adenopatias cervicais nem outro tipo de patologias associadas às cadeias ganglionares.

Exame intra-oral

O vestíbulo, freios, língua, pavimento oral, gengivas, palato duro e mole e glândulas salivares apresentavam-se normais, sem alterações morfológicas. O exame clínico intra-oral revelou a presença de lesões ulceradas localizadas ao longo de toda a extensão da mucosa do lábio inferior, com cerca de 4mm de diâmetro méso-distal, não sangrantes, não dolorosas.



Figura n.º 44: Lesões ulceradas no lábio inferior.

A mucosa jugal direita e esquerda também apresentavam lesões ulceradas localizadas no terço posterior com forma irregular, bordos indefinidos, dolorosas, não sangrantes.



Figura n.º 45: Lesão ulcerada no terço posterior da mucosa jugal esquerda.



Figura n.º 46: Lesão ulcerada no terço posterior da mucosa jugal direita.

Exames complementares de diagnóstico



Figura n.º 47: Ortopantomografia da paciente.

Nota: A ortopantomografia foi efetuada anteriormente à colocação do aparelho ortodôntico.

Consulta de Controlo

A consulta de controlo foi realizada uma semana após a primeira consulta. O exame clínico intra-oral permitiu confirmar que as lesões permaneceram na cavidade oral e confirmou-se a ausência de diferentes lesões ulceradas em toda a cavidade oral. A paciente não referiu a existência de alterações sistémicas durante o período de permanência da ulceração oral.

4.18. Caso clínico 18:

Antecedentes pessoais gerais

Paciente do sexo feminino, 35 anos. Paciente saudável, não existindo história prévia ou atual de patologia sistêmica. Não possui doenças gastrointestinais, cutâneas, infecto-contagiosas nem cancerígenas, nunca se submetendo a radio ou quimioterapia. A paciente não está medicada com nenhum medicamento e não é alérgica a nenhum fármaco ou dispositivo médico. Não possui hábitos alcoólicos nem tabágicos. A paciente refere que possui úlceras orais recorrentes desde os 19 anos e que não existe na sua família história clínica de presença de úlceras orais recorrentes. Este problema de saúde oral foi relatado ao médico assistente, que realizou várias análises clínicas, no entanto, a etiologia da ulceração recorrente não foi determinada. A última vez que realizou análises foi em Abril de 2012, tendo sido detectados valores baixos de ácido fólico. No entanto, não foi medicada com nenhum fármaco, mas automedicou-se com um produto natural que não conseguiu identificar na consulta de Medicina Oral.

Antecedentes pessoais dentários

A paciente já realizou restaurações dentárias e exodontias. Nunca experienciou complicações pós-operatórias após intervenções terapêuticas dentárias.

Exame extra-oral

A paciente apresentava uma postura e marcha normal. Não se registou qualquer alteração da morfologia facial normal. A paciente não apresentava cicatrizes extra-orais, tumefações, adenopatias cervicais nem outro tipo de patologias associadas às cadeias ganglionares.

Exame intra-oral

O vestíbulo, freios, língua, pavimento oral, gengivas, mucosa jugal, palato duro e mole e glândulas salivares apresentavam-se normais, sem alterações morfológicas. A paciente

apresentava lesão ulcerada circular no lábio inferior com 6 mm de diâmetro, centro branco, halo eritematoso, não sangrante, dolorosa à palpação.



Figura n.º 48: Lesão ulcerada no lábio inferior.

A mucosa alveolar vestibular localizada apicalmente aos dentes 13 e 14 apresentava, também, uma lesão ulcerada com margem bem definida e eritematosa, centro necrótico branco, não sangrante, muito dolorosa à palpação com 8 mm de diâmetro. Ambas as lesões persistiram na cavidade oral durante 3 semanas.



Figura n.º 49: Lesão ulcerada na mucosa alveolar.

Após a consulta de avaliação de Medicina Oral foram pedidas análises sanguíneas com avaliação dos seguintes parâmetros: ácido fólico, vitamina B12, ferritina, transferrina, capacidade de fixação do ferro e ferro sérico, no sentido de determinar a etiologia da recorrência da ulceração aftosa. Realizou-se uma nova consulta três semanas após a última e verificou-se que a paciente apresentava três novas lesões ulceradas em diferentes localizações. As úlceras presentes na consulta inicial estavam cicatrizadas e a mucosa não demonstrava sinais de inflamação aguda. A paciente refere que as novas lesões surgiram antes do desaparecimento das lesões iniciais. Os dentes 22 e 23 foram extraídos previamente à consulta de controle. A paciente apresentava lesão ulcerada oval com 7mm de maior diâmetro, halo eritematoso, centro branco, não sangrante, muito dolorosa localizada na mucosa alveolar vestibular em mesio-apical do dente 25.



Figura n.º 50: Lesão ulcerada na mucosa alveolar do 2º quadrante.

Uma segunda lesão ulcerada estava localizada na mucosa do lábio superior que recobre os dentes 25 e 26. A lesão possuía uma forma circular com bordos bem definidos e eritematosos que limitavam uma região central esbranquiçada, não hemorrágica. A úlcera apresentava um diâmetro de 5mm, sendo dolorosa à palpação e em continuidade com a mucosa adjacente.



Figura n.º 51: Lesão ulcerada no lábio superior.

A terceira lesão ulcerada estava localizada na mucosa do pavimento oral no 4º quadrante, possuindo forma oval com predomínio do diâmetro ântero-posterior de 7mm. O centro da lesão era branco e ligeiramente depressivo relativamente à restante mucosa, sendo rodeado de um halo eritematoso bem definido. A paciente referiu dor elevada à palpação, sem existência de hemorragia. As análises realizadas foram analisadas e verificou-se uma diminuição do valor de referência da capacidade de fixação do ferro. Realizou-se um tratamento de substituição, procedendo-se à prescrição de Becozyme C.



Figura n.º 52: Lesão ulcerada no pavimento oral.

A terceira consulta de controle foi realizada três semanas após a última consulta. A melhoria do estado de saúde oral foi manifestamente comprovado, uma vez que, nesta consulta, a paciente já tinha recuperado totalmente de todas as lesões anteriormente presentes na cavidade oral. No entanto, foi possível verificar a presença de uma lesão ulcerada oval presente no terço anterior da mucosa jugal esquerda. A úlcera possuía aparência esbranquiçada central com margem bem definida, não sangrante. O maior diâmetro era de 4mm, sendo dolorosa à palpação. A paciente não referiu a existência de alterações sistêmicas durante o período de permanência da ulceração oral.



Figura n.º 53: Lesão ulcerada no terço anterior da mucosa jugal.

A paciente foi informada que deveria continuar a terapêutica com o fármaco prescrito, alcançando quatro semanas de totalidade do tratamento. Após este período, a paciente realizou nova consulta de controle.

Exames complementares de diagnóstico

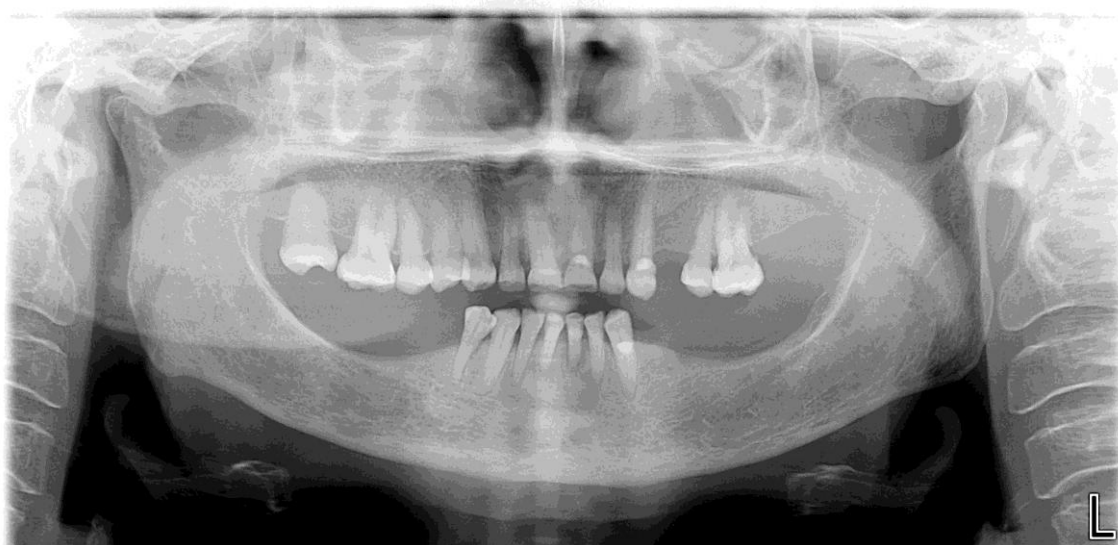


Figura n.º 54: Ortopantomografia da paciente.

Consulta de Controlo Final

A última consulta de controlo foi realizada duas semanas após o término da terapêutica com o fármaco prescrito. A cavidade oral foi avaliada e o exame clínico intra-oral permitiu confirmar que não existiam úlceras orais em toda a cavidade oral. A paciente afirmou que desde a última consulta não desenvolveu nenhuma lesão ulcerada e demonstrou satisfação com a melhoria do seu estado de saúde oral.

4.19. Caso clínico 19:

Antecedentes pessoais gerais

Paciente do sexo feminino, 23 anos. Paciente saudável, não existindo história prévia ou atual de patologia sistêmica. Não está medicada com nenhum medicamento e não é alérgica a nenhum fármaco ou dispositivo médico. A última vez que realizou análises sanguíneas foi em Janeiro de 2012, não existindo alteração dos valores de referência. Não possui doenças gastrointestinais, cutâneas, infecto-contagiosas nem cancerígenas, nunca se submetendo a radio ou quimioterapia. Não possui hábitos alcoólicos nem tabágicos. A paciente refere não ser comum possuir úlceras orais, não sabendo afirmar em que data apresentou, pela última vez, ulceração na cavidade oral.

Antecedentes pessoais dentários

A paciente já realizou restaurações dentárias. Nunca experienciou complicações pós-operatórias após intervenções terapêuticas dentárias.

Exame extra-oral

A paciente apresentava uma postura e marcha normal. Não se registou qualquer alteração da morfologia facial normal. A paciente não apresentava cicatrizes extra-orais, tumefações, adenopatias cervicais nem outro tipo de patologias associadas às cadeias ganglionares.

Exame intra-oral

O vestibulo, freios, pavimento oral, gengivas, mucosa jugal, palato duro e mole e glândulas salivares apresentavam-se normais, sem alterações morfológicas. A língua apresentava-se saburrosa no terço posterior da face dorsal. Os lábios apresentavam-se desidratados. A paciente apresentava duas lesões ulceradas intra-orais localizadas na mucosa alveolar vestibular dos dentes 31 e 32. A primeira lesão possuía forma circular com 2mm de diâmetro, centro esbranquiçado, halo eritematoso, sendo não sangrante, dolorosa adjacente ao freio labial inferior. A segunda lesão era circular com 2,5mm de diâmetro com bordo bem

definido e eritematoso em continuidade com a restante mucosa, centro acinzentado, não sangrante e dolorosa à palpação. A paciente refere que as úlceras surgiram três dias antes da realização da consulta.



Figura n.º 55: Lesão ulcerada na mucosa alveolar.

Exames complementares de diagnóstico



Figura n.º 56: Ortopantomografia da paciente.

Consulta de Controle

A consulta de controle foi realizada uma semana após a primeira consulta. O exame clínico intra-oral permitiu confirmar que ocorreu a cicatrização das lesões, assim como a inexistência de úlceras orais em toda a cavidade oral. A paciente não referiu a existência de alterações sistêmicas durante o período de permanência da ulceração oral.

4.20. Caso clínico 20:

Antecedentes pessoais gerais

Paciente do sexo masculino, 16 anos. Paciente saudável, não existindo história prévia ou atual de patologia sistêmica. Não possui doenças gastrointestinais, cutâneas, infecto-contagiosas nem cancerígenas, nunca se submetendo a radio ou quimioterapia. O paciente não está medicado com nenhum medicamento e não é alérgico a nenhum fármaco ou dispositivo médico. A última vez que realizou análises foi em Dezembro de 2011, sem que tenham sido detetados valores anormais. Não possui hábitos alcoólicos nem tabágicos. O paciente refere não ser comum possuir úlceras orais, não sabendo afirmar em que data apresentou, pela última vez, ulceração na cavidade oral. Não existe história familiar de presença de úlceras orais recorrentes.

Antecedentes pessoais dentários

O paciente já realizou restaurações dentárias. Nunca experienciou complicações pós-operatórias após intervenções terapêuticas dentárias.

Exame extra-oral

O paciente apresentava uma postura e marcha normal. Não se registou qualquer alteração da morfologia facial normal. O paciente não apresentava cicatrizes extra-orais, tumefações, adenopatias cervicais nem outro tipo de patologias associadas às cadeias ganglionares.

Exame intra-oral

Os lábios, vestibulo, freios, língua, pavimento oral, palato duro e mole e glândulas salivares apresentavam-se normais, sem alterações morfológicas. O exame clínico intra-oral revelou a presença de múltiplas lesões ulceradas de grande dimensão localizadas no terço posterior da cavidade oral com bordos indefinidos e irregulares. No dia da consulta de avaliação de Medicina Oral foram pedidas análises sanguíneas com avaliação dos seguintes parâmetros: ácido fólico, vitamina B12, ferritina, transferrina, capacidade de fixação do ferro

e ferro sérico, no sentido de determinar a etiopatogenia da ulceração. Realizou-se uma segunda consulta, procedendo-se à avaliação das análises sanguíneas e verificou-se que os valores de ferritina se encontravam francamente reduzidos. Prescreveu-se terapia de substituição de ferro (Ferrum Hausmann) para permitir repor os valores normais de ferritina e um colutório de clorhexidina (Eludril), com o objetivo de permitir efetuar uma rápida cicatrização das úlceras orais.

A consulta de controlo realizou-se três semanas após a última e verificou-se uma melhoria substancial da sintomatologia. No entanto, estava presente uma úlcera única, irregular com forma indefinida em contacto com o dente 23. O paciente foi aconselhado a manter a terapêutica até atingir um mês de tratamento.

O paciente realizou novas análises clínicas seis meses depois, assim como nova consulta de controlo. As análises sanguíneas permitiram verificar uma subida significativa no valor de ferritina, no entanto, o valor não se encontrava no intervalo considerado normal. Nesta consulta, o paciente apresentava uma úlcera localizada no trígono retromolar do quarto quadrante em continuidade com o terço posteroinferior da mucosa jugal direita. A lesão ulcerada possuía uma aparência irregular com margens indefenidas, com depressões e mucosa hiperplásica associada a uma coloração branco-amarelada. A lesão era dolorosa à palpação e não sangrante.



Figura n.º 57: Lesão ulcerada no trígono retromolar do 4º quadrante.

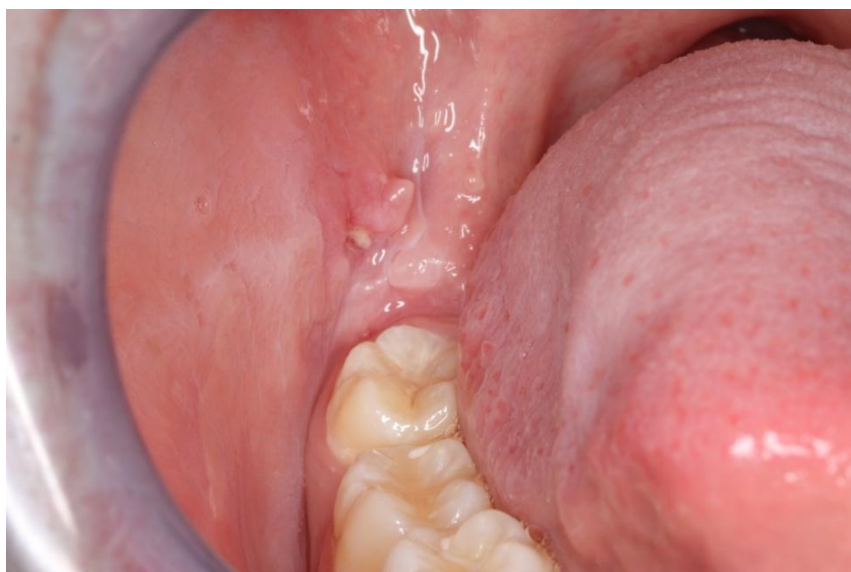


Figura n.º 58: Lesão ulcerada no trígono retromolar do 4º quadrante (vista proximal).

O paciente foi aconselhado a realizar novas análises sanguíneas duas semanas após a consulta.

Exames complementares de diagnóstico

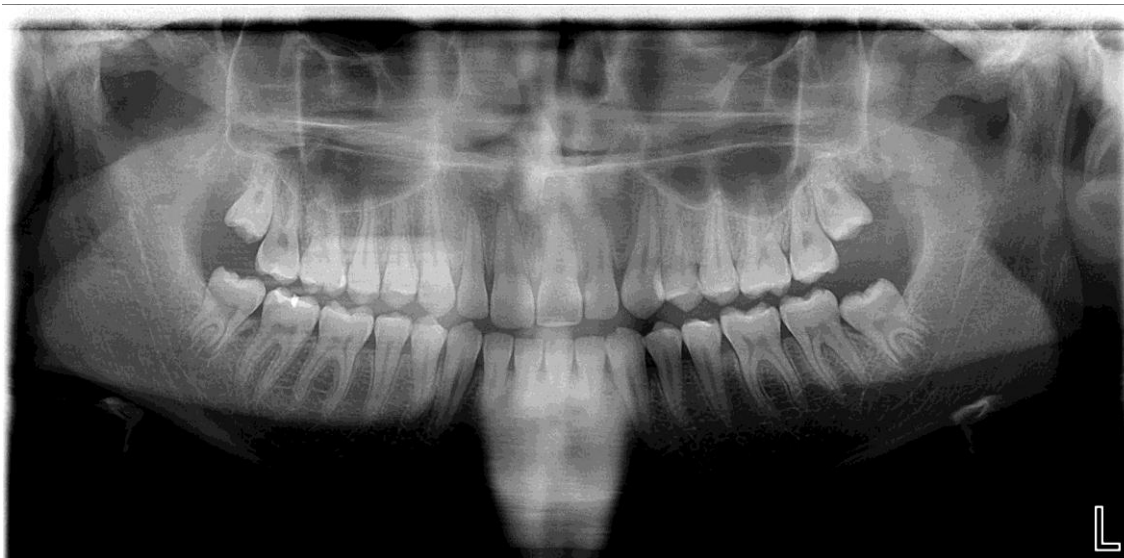


Figura n.º 59: Ortopantomografia do paciente.

Consulta de Controle Final

O paciente surgiu três semanas depois na consulta de controle com os resultados das novas análise clínicas efetuadas. O exame clínico intra-oral permitiu verificar que ocorreu a cicatrização total da úlcera presente na última consulta, assim como confirmar a ausência total de lesões ulceradas em toda a cavidade oral. As análises sanguíneas demonstraram que os valores de ferritina se encontrava mais próximos do valor de referência, não existindo, ainda, a reposição para os valores ideais. Os valores de ferro, transferrina, capacidade de fixação de ferro, ácido fólico e vitamina B12 encontravam-se normais. Novas consultas foram marcadas para a exodontia dos terceiros molares e controle clínico da recorrência de ulcerações.

5. RESULTADOS

Os casos clínicos foram analisados e verificou-se que o maior número de casos clínicos apresentava úlceras orais primárias com evolução aguda e sem história prévia ou atual de recorrência em indivíduos saudáveis. Por outro lado, da totalidade dos 20 casos clínicos analisados, três apresentavam estomatite aftosa recorrente.

A avaliação dos três casos de estomatite aftosa recorrente foi realizada através da aplicação do questionário e realização de exame clínico intra e extra-oral, assim como através da consulta de análises clínicas com a avaliação de ácido fólico, vitamina B12, ferritina, transferrina, capacidade de fixação do ferro e ferro sérico. Todos os pacientes com estomatite aftosa recorrente afirmaram não possuir patologia sistêmica prévia, nem sintomas sistêmicos que permitissem a suspeição de manifestação de patologia sistêmica. Apenas dois dos pacientes que apresentavam a patologia oral referida realizaram as análises pedidas, uma vez que a cooperação do terceiro paciente não foi obtida e a paciente não realizou as análises necessárias para auxiliar o diagnóstico. As análises sanguíneas revelaram uma diminuição dos valores de ferritina num dos pacientes e da capacidade de fixação do ferro em outro paciente.

Os casos clínicos com alterações hematológicas foram tratados realizando terapia de substituição para os valores alterados nas análises sanguíneas analíticas por um período de quatro semanas. Os pacientes dos restantes casos clínicos que apresentavam úlceras orais sem existência de um padrão de recorrência não necessitaram de aplicação de nenhum tipo de terapia, tendo sido administrado, apenas, fármacos que permitissem o alívio sintomático das lesões ulceradas orais.

A realização de consultas de controlo posteriores permitiu confirmar que os pacientes com úlceras orais não recorrentes, não apresentaram novas lesões ulceradas de origem espontânea, salvo dois casos de trauma mecânico provocado. A paciente com estomatite aftosa recorrente que recusou realizar análises sanguíneas, demonstrou a resolução da totalidade da presença de úlceras orais. Por outro lado, os dois pacientes com estomatite aftosa recorrente que realizaram terapia de substituição apresentaram uma diminuição do número, severidade e duração das úlceras orais recorrentes. Apesar da resolução das manifestações agudas da patologia, a realização de análises sanguíneas posteriores revelou que os valores inicialmente diminuídos ainda não tinham atingido o valor de referência normal, apesar da existência de uma aproximação evidente a esses valores.

6. DISCUSSÃO

Os casos clínicos foram estudados individualmente, analisando todos os parâmetros necessários para alcançar um diagnóstico objetivo e correto.

No caso clínico 1, a paciente apresentava várias lesões ulceradas aftosas dispostas de modo linear na mucosa do fundo do vestibulo. Esta localização associada ao tipo de ulceração presente demonstra a possibilidade de representar uma das manifestações orais patognomônicas de doença de Crohn. No entanto, devido à ausência de outros sinais orais patognomônicos e não patognomônicos de doença de Crohn, assim como ausência de sintomas gastrointestinais que justifiquem a realização de exames complementares, esta hipótese foi posta de lado. Conforme descrito anteriormente, a paciente afirmou não ser comum apresentar úlceras orais recorrentes, não sendo possível determinar quando apresentou pela última vez úlceras na cavidade oral. No entanto, a paciente referiu que se encontrava medicada com antidepressivo e vários ansiolíticos, pois estava a realizar esta terapêutica para tratar uma depressão que foi diagnosticada há um ano. Tal como foi descrito na literatura, existe uma associação, recentemente apresentada, entre o stress psicológico e o surgimento de lesões ulceradas orais, sendo possível que exista uma relação etiopatogénica. A consulta de controlo foi realizada, tendo sido confirmada a total cicatrização das lesões mucosas ulceradas.

O caso clínico 2 representa uma relação causa-efeito, uma vez que o paciente afirma que todas as lesões ulceradas presentes na cavidade oral foram devidas a lesão traumática provocada por mordedura accidental da mucosa envolvida. Neste sentido, as lesões apresentadas apareceram na cavidade oral devido a um trauma mecânico e, por isso, constituem lesões primárias agudas. O paciente apresentou, numa segunda consulta, a presença de uma úlcera única no lábio inferior. Apesar do aparente padrão de recorrência das úlceras orais, o paciente referiu que também a última lesão surgiu em consequência de um trauma mecânico. Uma vez que o paciente reafirmou ser incomum apresentar úlceras orais recorrentes de surgimento não traumático, não foram realizados exames complementares de diagnóstico para investigar diferentes etiopatogenias de ulceração oral. No entanto, o paciente foi informado que deverá realizar novas consultas de controlo, caso surjam úlceras orais recorrentes.

No caso clínico 3, a paciente apresentava úlceras orais múltiplas dolorosas que permaneceram na cavidade oral durante cerca de duas semanas e por isso, representam lesões

ulceradas primárias agudas. Após este período de tempo ocorreu a cicatrização completa das lesões, no entanto, surgiram imediatamente a seguir, três novas úlceras localizadas na língua, mucosa jugal direita e mucosa alveolar. A paciente não referiu a presença de sintomas sistêmicos indicadores de patologia sistêmica, no entanto, afirmou que, nas últimas semanas precedentes à consulta, estar sob stress psicológico elevado. A periodicidade do aparecimento das lesões ulceradas, associada à sua aparência e localização poderia representar a presença de uma forma *minor* da estomatite aftosa recorrente. Com o objetivo de investigar esta hipótese de diagnóstico, a paciente foi aconselhada a realizar análises sanguíneas com avaliação de parâmetros específicos, tais como ácido fólico, vitamina B12, ferritina, transferrina, ferro sérico e capacidade de fixação do ferro. A paciente demonstrou-se reticente relativamente à realização das análises analíticas supramencionadas e não realizou este exame complementar essencial para o correto diagnóstico da patologia oral. No entanto, foi realizada uma consulta de controlo posterior, na qual se verificou a total ausência de úlceras orais. A paciente referiu que não desenvolveu úlceras orais após a cicatrização das úlceras orais observadas na última consulta. Tal como está descrito na literatura, o stress é um dos fatores desencadeantes e modificadores da estomatite aftosa recorrente, por isso, tendo em conta os sinais e sintomas associados a este caso clínico, poderia afirmar-se que a doente poderia apresentar estomatite aftosa recorrente desencadeada pelo stress psicológico. Avaliações futuras são necessárias para efetuar o diagnóstico correcto do caso apresentado.

Os casos clínicos 4, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16 e 19 representam exemplos de pacientes sem patologias sistêmicas, que não apresentam hábitos alcoólicos nem tabágicos e que habitualmente não apresentam ulceração oral, nem conseguem determinar qual a última vez que apresentaram úlceras na cavidade oral. No entanto, todos os pacientes apresentados surgiram na consulta com uma úlcera única localizada em diferentes porções da cavidade oral, sem que tenha existido trauma no desenvolvimento das lesões. Aquando da realização da consulta de controlo, todas as lesões estavam cicatrizadas sem existência de formação de cicatriz nem recorrências de úlceras em outras localizações da cavidade oral. Esta situação permite concluir que os fatores que conduziram à origem das lesões podem ser idiopáticos. Os pacientes foram alertados para a necessidade de realizar uma nova consulta caso voltassem a apresentar lesões ulceradas orais.

No caso clínico 5 o paciente afirma ser saudável, no entanto, possui hábitos diários de tabagismo. O paciente apresentava uma lesão ulcerada branca no lábio inferior, não dolorosa e

ligeiramente elevada em relação à restante mucosa. A lesão permaneceu na cavidade oral por um período de 10 dias, a partir do qual se completou a cicatrização da lesão. A cicatrização decorreu dentro do período considerado normal para uma úlcera oral, não tendo ocorrido alterações sistêmicas durante este período. Uma vez que o paciente não refere a presença de úlceras orais recorrentes até ao momento da consulta e a úlcera cursou de modo agudo, não existe suspeita de etiologia sistémica. Tal como foi descrito na literatura, os pacientes fumadores habitualmente possuem menor propensão para o desenvolvimento de ulceração oral devido ao aumento da queratinização da mucosa. O surgimento de novas lesões ulceradas, segundo um padrão recorrente podem justificar a realização de exames laboratoriais para confirmar algum tipo de envolvimento sistémico na origem da patologia.

O caso clínico número 6 apresentava uma lesão ulcerada no terço anterior do bordo lateral esquerdo da língua que surgiu na semana em que foi realizada a consulta, encontrando-se na fase aguda. A lesão apresentava um centro depressivo ulcerado avermelhado com bordos ligeiramente elevados de coloração branca. O paciente não refere a ocorrência de uma trauma direto ou presença de lesões vesiculares envolvidas na formação da lesão nem a presença de ulcerações recorrentes, não sabendo indicar quando apresentou pela última vez úlceras orais. O diagnóstico correto só poderia ser realizado numa consulta posterior, uma vez que a sua evolução aguda não permite identificar a existência de um possível envolvimento sistémico. A presença da lesão por um período de tempo superior a 3 semanas poderia ser indicativo de lesão inicial de carcinoma ou ser um sinal de patologia sistémica por possível infeção por VIH ou por *Treponema pallidum*. A lesão apresentava-se quase completamente cicatrizada na consulta de controlo, realizada uma semana depois, não tendo existido manifestações sistémicas durante o tempo de permanência da lesão ulcerada, eliminando a possível origem sistémica da ulceração. Não existe um diagnóstico definitivo, podendo a úlcera revelar uma origem idiopática. O desenvolvimento de úlceras posteriores devem ser observados e avaliados para permitir estabelecer um diagnóstico apropriado.

A paciente do caso clínico 7 apresentou como motivo primordial da consulta de Medicina Oral a presença de úlceras recorrentes dolorosas localizadas no terceiro quadrante. A paciente apresentava, no dia da consulta, uma lesão oval de grande dimensão que apareceu na cavidade oral três semanas antes da referida consulta. Conforme descrito anteriormente, para além de um maior diâmetro superior a 1 cm, a lesão possuía um aspeto crateriforme central com bordos irregulares hiperplásicos associando coloração branca e avermelhada. A

paciente apresentava prótese acrílica superior e inferior. Ambas as próteses foram analisadas com o objetivo de verificar se estariam a traumatizar os tecidos. Realizou-se desgaste seletivo no acrílico da prótese inferior na região que recobria a mucosa do 3º quadrante. A primeira hipótese de diagnóstico para o caso apresentado seria a existência de um trauma físico constante provocado pelo desajuste da prótese na mucosa, que desencadearia a inflamação e ulceração dos tecidos. Uma vez que a lesão permaneceu na cavidade oral por um período de tempo igual a três semanas, a lesão foi ser considerada crônica. O tempo decorrido desde o aparecimento da úlcera associado à presença de elementos brancos e vermelhos poderia indicar a presença de uma lesão potencialmente maligna. A paciente foi aconselhada a não utilizar a prótese inferior durante dois dias e a administrar gel de clorhexidina na lesão durante uma semana. Caso não ocorresse a cicatrização da lesão até a data da consulta de controlo (duas semanas), existia indicação para a realização de biópsia, pois apesar do fator precipitante ter sido eliminado, a lesão permaneceria na cavidade oral e poderia possuir potencial maligno. A consulta de controlo, realizada duas semanas depois, permitiu verificar que a mucosa estava quase totalmente cicatrizada, o que confirmou o diagnóstico inicial.

A paciente apresentada no caso clínico número 9 apresentava lesão ulcerada no lábio inferior que surgiu uma semana antes da consulta e foi precedida da erosão de uma vesícula previamente formada. A paciente afirma que é comum surgirem vesículas na região labial de forma recorrente e com uma periodicidade indefinida, podendo existir meses sem que ocorram manifestações orofaciais. Por outro lado, a paciente refere que é incomum o surgimento de úlceras intra-orais. Apesar do diagnóstico não ter sido confirmado por meios complementares de diagnóstico, este caso clínico apresenta todas as características de uma infecção pelo vírus de herpes simples manifestado sob a forma de herpes simples labial. A lesão possui uma evolução aguda e, uma vez que foi precedida por outra lesão, é classificada globalmente como uma úlcera aguda secundária. A lesão labial estava completamente cicatrizada quando se realizou a consulta de controlo duas semanas após a primeira consulta.

A paciente do caso clínico 15 surgiu na consulta de Medicina Oral com úlcera não dolorosa localizada no palato duro precedida por vesícula. A paciente afirma que a lesão surgiu na cavidade oral três dias após intervenção dentária no dente 25, possivelmente após infiltração anestésica no palato duro. A presença de uma úlcera única localizada unilateralmente no palato duro associada ao seu aspeto eritematoso poderia evidenciar presença de sialometaplasia necrosante, provocada por isquémia de glândulas salivares *minor*

associadas à injeção do anestésico. No entanto, esta hipótese de diagnóstico não é viável, uma vez que a lesão apresentava uma dimensão reduzida (3mm de diâmetro), tendo desaparecido da cavidade oral duas semanas após o seu aparecimento contrariamente ao que acontece nas lesões de sialometaplasia necrosante. As lesões de sialometaplasia necrosante possuem maiores dimensões (1 a 3cm) com evolução infiltrativa sobre os tecidos adjacentes, demorando cerca de 3 a 10 semanas a cicatrizar. A ausência de dor poderia ser indicativa do desenvolvimento de uma lesão maligna. Apesar do palato duro não representar um dos locais mais afetados por trauma, a hipótese mais aceite de diagnóstico do caso apresentado é a presença de uma úlcera originada pela ocorrência de um trauma físico. A permanência por um pequeno período de tempo da lesão e a ausência de recorrências corroboram este diagnóstico. A lesão ulcerada é classificada em lesão aguda primária, uma vez que a lesão permaneceu na cavidade oral por um período de tempo inferior a 2 semanas e surgiu sem ser precedida por outra lesão, respetivamente.

A paciente apresentada no caso clínico 17 é uma paciente saudável, não medicada e que iniciou tratamento ortodôntico há cerca de um ano, apresentando aparelho ortodôntico fixo na arcada superior e inferior. A paciente refere que antes da colocação do aparelho era muito pouco comum o surgimento de úlceras orais. A análise intra-oral realizada no dia da consulta revelou a presença de múltiplas lesões na mucosa do lábio inferior que apresentavam uma relação direta com a posição dos *brackets* colocados nos dentes ântero-inferiores. A mucosa jugal direita e esquerda também apresentavam lesões ulceradas longitudinais com maior diâmetro ântero-posterior no seu terço posterior de recobrimento dos molares inferiores. As lesões estavam localizadas na região em contacto direto com o arco e *brackets* dos dentes posteriores inferiores. Contrariamente, a mucosa jugal de recobrimento dos dentes superiores, assim como a mucosa do lábio superior não apresentavam qualquer tipo de lesão oral. As lesões presentes na cavidade oral apresentam uma relação causa-efeito, uma vez que demonstram uma correlação com o trauma direto provocado pelos componentes do aparelho ortodôntico fixo. A consulta de controlo foi realizada duas semanas depois e observou-se que as lesões permaneceram na cavidade oral e confirmou-se a ausência de diferentes lesões ulceradas.

O caso clínico 18 apresenta o caso de uma paciente que afirma que possui ulceração oral recorrente desde os 19 anos. A paciente refere que relatou o problema ao médico assistente por várias vezes, que, por conseguinte, pediu várias análises clínicas, não

conseguindo detetar a etiologia da patologia oral. No entanto, a paciente refere que em análises sanguíneas anteriores possuía níveis baixos de ácido fólico, não tendo sido prescrito nenhum fármaco pelo médico assistente. Apesar desta situação, a paciente automedicou-se com um produto natural obtido numa loja de produtos naturais. A paciente é aparentemente saudável, não estando medicada para qualquer patologia. O exame intra-oral realizado na primeira consulta de Medicina Oral revelou a presença de duas úlceras orais de grande dimensão que, segundo a paciente, apareceram nas três semanas anteriores à realização da consulta. A paciente afirma que não existiram lesões vesiculosas previamente à formação das úlceras nem ocorreu qualquer tipo de trauma que desencadeasse o surgimento das lesões. No entanto, a paciente refere que é comum sentir uma sensação de “queimadura” antes do aparecimento das úlceras orais. A paciente não apresenta sinais nem sintomas gastrointestinais ou cutâneos e refere que as lesões ulceradas apenas afetam a mucosa oral, não estando presentes em diferentes mucosas. A paciente refere possuir recorrência desde a idade jovem adulta e, uma vez que as lesões demonstraram um curso crónico, permanecendo três semanas sem cicatrizar, foram pedidos exames complementares sanguíneos com o objetivo de determinar a etiopatogenia da patologia recorrente. Conforme descrito na literatura, a ulceração recorrente pode ter origem numa deficiência vitamínica ou pode estar relacionada com depleção de ácido fólico, vitamina B12, ferritina, transferrina, capacidade de fixação do ferro e ferro sérico. Neste sentido, foram pedidas análises sanguíneas com avaliação dos seguintes parâmetros: ácido fólico, vitamina B12, ferritina, transferrina, capacidade de fixação do ferro e ferro sérico, no sentido de determinar a etiologia da recorrência da ulceração aftosa.

Numa segunda consulta, a paciente surgiu com múltiplas novas lesões ulceradas que surgiram no decorrer da cicatrização das lesões descritas na primeira consulta. As análises sanguíneas foram avaliadas e revelaram alteração na capacidade de fixação do ferro. Uma vez que a paciente apresenta ulceração recorrente desde jovem e segundo o resultado das análises clínicas pode afirmar-se que a paciente apresenta estomatite aftosa recorrente *minor* com origem em alterações da capacidade de fixação do ferro. Com o objetivo de controlar a patologia, e, apesar dos valores de ácido fólico estarem aparentemente normais, o produto natural foi substituído por um fármaco contendo vitamina B1, B2, B6, B12, nicotinamida, pantotenato de cálcio, biotina e vitamina C (Becozyme C) e marcou-se nova consulta de controlo. Quatro semanas depois realizou-se nova consulta e verificou-se que a paciente apresentava apenas uma lesão ulcerada de pequena dimensão, assim como a confirmação da completa cicatrização das antigas lesões. Foi possível confirmar a melhoria do estado de

saúde oral e a paciente foi informada que deveria continuar o tratamento até completar quatro semanas de terapêutica. No fim desse período a paciente voltou para uma consulta de controlo final e verificou-se a ausência total de lesões orais. A paciente foi informada da necessidade de realizar novas análises clínicas.

O caso clínico 20 representa outro caso de ulceração recorrente presente num paciente do sexo masculino com 16 anos de idade. O paciente surgiu na primeira consulta apresentando várias ulcerações no terço posterior da cavidade oral, nomeadamente no terceiro e quarto quadrantes. Foram pedidas análises sanguíneas com avaliação dos seguintes parâmetros: ácido fólico, vitamina B12, ferritina, transferrina, capacidade de fixação do ferro e ferro sérico e verificou-se que o paciente apresentava valores de ferritina diminuídos. Procedeu-se à realização de terapia de substituição de ferro, através da prescrição do fármaco Ferrum Hausmann para permitir repor os valores normais de ferritina. Três semanas após a última consulta, verificou-se uma melhoria substancial da sintomatologia. No entanto, estava presente uma úlcera em contacto com o dente 23. O paciente foi aconselhado a manter a terapêutica, realizando novas análises sanguíneas após o término da mesma.

O paciente realizou novas análises clínicas seis meses depois, assim como nova consulta de controlo. As análises sanguíneas permitiram verificar uma subida significativa do valor de ferritina, no entanto, o valor não se encontrava inserido no intervalo considerado normal. Nesta consulta, o paciente apresentava uma nova úlcera de menor gravidade quando comparada com as lesões iniciais. Realizaram-se novas análises sanguíneas que demonstraram que os valores de ferritina se encontrava mais próximos do valor de referência, não existindo, ainda, a reposição para os valores ideais. Os valores de ferro, transferrina, capacidade de fixação de ferro, ácido fólico e vitamina B12 encontravam-se dentro dos valores de referência normais.

O paciente não demonstra sinais e sintomas de doenças gastrointestinais nem cutâneas, no entanto, como descrito na literatura, o aparecimento de úlceras orais recorrentes pode estar associado a doenças gastrointestinais, sendo por vezes a primeira manifestação da patologia. Apesar de não ter sido determinada a origem da depleção de ferritina e como o paciente possui idade jovem, é necessário o acompanhamento através de consultas de controlo no sentido de verificar a possibilidade de outras alterações sistémicas que direcionem e permitam a elaboração de um diagnóstico completo. Novas consultas foram marcadas para a exodontia dos terceiros molares e controlo clínico da recorrência de ulcerações.

Conforme descrito anteriormente, neste estudo, surgiram três casos de estomatite aftosa recorrente. Os pacientes com ulceração recorrente foram seguidos através da realização de análises sanguíneas e várias consultas de controle. As análises clínicas foram pedidas com o objetivo de determinar a existência de alterações hematológicas que estivessem na origem da patologia oral. A análise laboratorial não foi investigada em um dos casos de estomatite aftosa recorrente, no entanto, a paciente afirmou que se encontrava sob stress psicológico elevado nas semanas precedentes e os episódios ulcerativos recorrentes. A ulceração oral desapareceu por completo, nas semanas subsequentes, apesar de não ter sido administrada nenhuma terapêutica.

A associação entre o stress psicológico e o aparecimento de estomatite aftosa recorrente está amplamente mencionada na literatura científica, sendo o stress considerado um fator desencadeante para a patologia quando o paciente passa por períodos de alterações significativas na vida ou situações que desencadeiem respostas de stress. [35] Gallo *et al.* demonstrou, no estudo realizado em 2009, que os pacientes com estomatite aftosa recorrente apresentavam níveis elevados de stress durante os episódios ativos da patologia, existindo uma associação positiva entre os episódios ulcerativos e o stress. [276] De uma forma geral, é reconhecido, através de estudos anteriores, que o stress psicológico induz atividade imunoregulatória através do aumento do número de leucócitos no local de inflamação, característica que é comum à patogénese da estomatite aftosa recorrente, tal como foi descrito na primeira parte deste trabalho. [36, 277] Os episódios de estomatite aftosa recorrente parecem ser influenciados pelo stress psicológico agudo, no entanto, não se encontra esclarecido o mecanismo patológico subjacente. [278] Apesar de esta associação parecer ser verdadeira, não existe um verdadeiro consenso científico relativamente a este tema, existindo, resultados variados quando comparado com trabalhos anteriores. A falta de correlação direta entre o nível de stress e a severidade dos episódios de EAR sugere que o stress psicológico atua como fator modificador ao invés de fator etiológico em pacientes suscetíveis com EAR. [276]

Tal como foi apresentado anteriormente, os dois casos restantes de ulceração recorrente demonstraram alteração dos valores normais de ferritina e capacidade de fixação do ferro. A literatura científica descreve que a deficiência de ferro sérico, ácido fólico e vitamina B12 desempenham um papel preponderante na patogénese de ulceração oral recorrente, apesar de existir alguma controvérsia sobre este assunto. [279] Vários estudos

revelam que é comum a presença de deficiências de vitamina B12, ácido fólico, ferro sérico e ferritina em pacientes com estomatite aftosa recorrente. [279-281] Os resultados apresentados nestes estudos estão de acordo com os casos clínicos número 18 e 20 descritos anteriormente e que demonstravam que a diminuição dos valores de ferritina e capacidade de fixação de ferro estavam na base da recorrência da ulceração oral. O papel desempenhado por esta deficiência não é conhecido, no entanto, é defendido o conceito de que este tipo de deficiências poderia influenciar negativamente ou enfraquecer o sistema imunitário. [16] Por outro lado, a deficiência de vitamina B12 pode estar associada a alterações nas células da mucosa oral, assim como desencadear a supressão da imunidade mediada por células. [282]

Compilato *et al.* descreveu que a terapia de substituição de vitamina B12, ácido fólico e ferro resulta no sucesso do tratamento, através da ausência total de úlceras em pacientes sem história familiar de aftose recorrente. No entanto, a remissão total dos episódios ulcerativos não ocorre em pacientes com história familiar positiva de estomatite aftosa recorrente, apesar da normalização dos parâmetros hematológicos. Esta situação fortalece a hipótese de que a predisposição familiar desempenha um papel preponderante na patogênese deste subtipo de estomatite aftosa recorrente. [283]

Volkov *et al.* revelou que o tratamento com vitamina B12 estava associado ao decréscimo do nível de dor, número de úlceras e duração dos episódios recorrentes em pacientes com estomatite aftosa recorrente. Confirmou-se também que este resultado não dependia do valor inicial de vitamina B12, sendo um tratamento efetivo para pacientes que apresentem estomatite aftosa recorrente independentemente dos níveis séricos de vitamina B12. [284] Os resultados deste estudo demonstram estar em concordância com a terapêutica administrada ao paciente do caso clínico 18, no qual também se verificou uma diminuição do número e severidade de úlceras orais, assim como da duração das manifestações da patologia após um mês do tratamento. O paciente do caso clínico 20 também demonstrou uma melhoria relativamente ao número e severidade de lesões desde o início do tratamento de substituição com ferro. Apesar de ambos os casos clínicos manifestarem uma melhoria significativa no controlo da patologia desde que se iniciou a terapêutica, os valores hematológicos das análises sanguíneas subsequentes ainda não se encontravam no intervalo de referência normal, tendo ocorrido, no entanto, uma aproximação a esses valores. Os pacientes devem ser acompanhados com o objetivo de verificar se ocorre a correção destes valores, assim como avaliar a presença de sintomas sistêmicos que possam surgir nos eventuais episódios

ulcerados recorrentes. A presença de sintomas sistêmicos permitirá a associação com patologias sistêmicas.

Como foi possível verificar, as úlceras orais podem estar associadas a uma multiplicidade de etiologias o que dificulta a execução de um correto diagnóstico. A presença de lesões cutâneas ou lesões noutra mucosa, a presença de lesões vesiculo-bolhosas, deficiências nutricionais, alterações hematológicas, doenças gastrointestinais, autoimunes, infecto-contagiosas, assim como a medicação que o paciente está a realizar são fatores que devem ser avaliados quando estamos perante a ulceração oral. O diagnóstico diferencial é, portanto, essencial para determinar as possíveis causas subjacentes ao aparecimento de ulceração oral, permitindo a identificação da etiologia da ulceração oral.

Todos os pacientes com ulceração oral recorrente ou persistente devem ser investigados para estabelecer um diagnóstico definitivo e eliminar a possibilidade de existência de uma doença sistémica subjacente ou a existência de malignidade oral. Uma anamnese bem realizada é fundamental para se identificar a recorrência das lesões ulceradas. O exame físico geral é sempre indicado, avaliando o estado de saúde atual, assim como a história médica prévia e a história familiar.

As úlceras devem ser sempre examinadas no sentido de verificar a fixação ou induração, que, quando presente, pode ser indicativa de malignidade. Todas as úlceras não diagnosticadas ou suspeitas de possuírem uma base autoimune ou de malignidade devem ser biopsadas. O exame histopatológico permitirá o desenvolvimento de um diagnóstico final que permitirá escolher um tratamento adequado para a patologia que provoca a ulceração e, deste modo, a realização de um tratamento ideal e adaptado a cada paciente.

Quando um paciente possui úlceras aftosas recorrentes, a apresentação clínica da ulceração aftosa oral e a avaliação da severidade das manifestações permite a realização de um diagnóstico diferencial. Segundo este critério a ulceração oral recorrente pode ser classificada em estomatite aftosa recorrente simples e estomatite aftosa recorrente complexa. [104, 285]

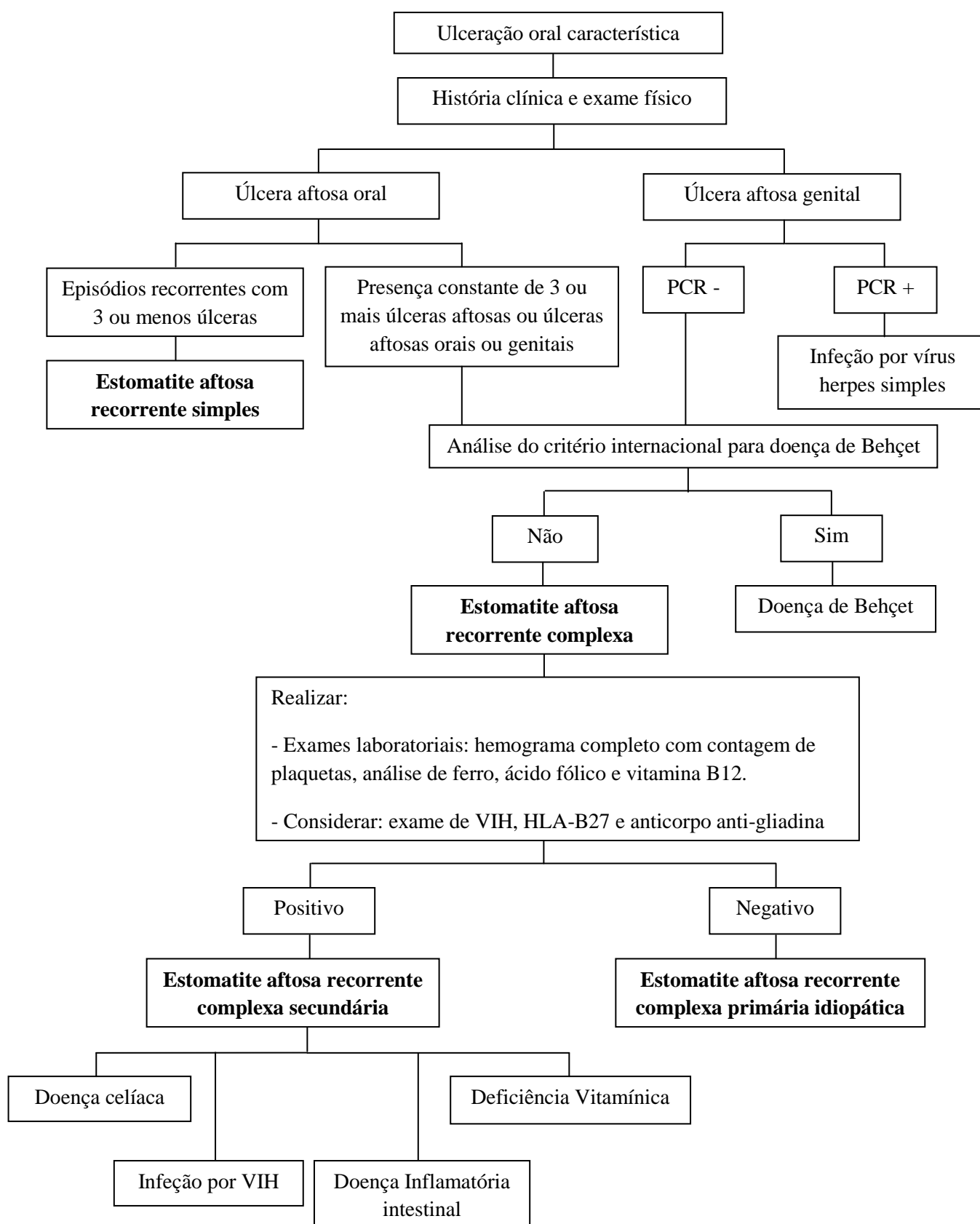
A estomatite aftosa recorrente simples é a apresentação mais frequente. [16] A sua apresentação clínica consiste em lesões de três formas (*minor*, *major* e herpetiforme) geralmente com 3 a 6 episódios por ano de curta duração e de cicatrização espontânea, conforme descrito anteriormente. A estomatite aftosa recorrente complexa manifesta-se

através de surtos prolongados que são, na maioria das vezes, contínuos com três ou mais lesões mucosas orais e podem estar associadas a úlceras genitais e perianais. [17]

Quando confrontados com aftose oral complexa, o primeiro passo deve ser descartar a possibilidade de existência de doença de Behçet. Uma vez realizada a exclusão do diagnóstico da referida patologia, a aftose oral pode ser classificada em primária ou secundária. [104]

A estomatite aftosa recorrente complexa secundária é assim designada pois engloba várias patologias sistêmicas que podem apresentar com episódios orais semelhantes à estomatite aftosa recorrente simples. A mais comum é a doença inflamatória intestinal. No sentido de estabelecer o diagnóstico de estomatite aftosa recorrente complexa primária, todas patologias que compreendem a aftose complexa secundária devem ser rejeitadas. [17]

O organograma apresentado na próxima página permite efetuar um resumo da classificação de estomatite aftosa recorrente simples e complexa primária ou secundária. [17, 104]



Organograma n.º 1: Algoritmo para o diagnóstico de estomatite aftosa recorrente simples e complexa [17, 104]

Na presença de estomatite aftosa recorrente complexa, é necessário investigar qual a patologia sistêmica subjacente a esta condição. Neste sentido, todos os sintomas do paciente devem ser registrados e analisados, com o intuito de avaliar a possível relação com os sintomas orais. Os sinais e sintomas sistêmicos do paciente permitem identificar quais os exames clínicos complementares que é necessário realizar para estabelecer o diagnóstico. O quadro apresentado na próxima página descreve várias causas de ulceração oral e os sintomas gerais sistêmicos associadas às patologias sistêmicas.

Etiologia e estudo inicial de úlceras orais recorrentes [286]	
Patologia	Orientação diagnóstica e estudo clínico
Deficiência nutricionais Défice de ferro, ácido fólico, complexo B12, B6 e zinco	Necessário: - Hemograma completo - Determinação dos níveis séricos de complexo B e zinco
Doenças Autoimunes Lúpus eritematoso sistémico Doença de Behçet	- Sintomas articulares, cutâneos, oculares e neurológicos Necessário avaliar: - Anticorpo anti-nuclear, proteínas C3 e C4 - Teste de patergia
Patologias Cutâneas Pênfigo Líquen plano	- Presença de lesões vesículo-bolhosas na pele (nem sempre presentes) Necessário: - Biópsia e imunofluorescência
Patologias Gastrointestinais Doença celíaca Doença de Crohn	- Dor abdominal, diarreia, anemia Necessário avaliar: - Anticorpos anti-endomísio, anti-gliadina, anti-transglutaminase - Estudo endoscópico e biópsia
Alergia Alimentar Materiais dentários	- Suspeita de relação com determinados alimentos Necessário: - Exame de contacto para alimentos e materiais dentários
Medicamentos	Antecedente de relação entre ingestão de fármacos e presença de úlceras orais Necessário: - Realização de testes de contacto
Trauma	Necessário: - Avaliar oclusão dentária

Tabela n.º 8: Estudo de etiologia de úlceras orais recorrentes [286]

O objetivo do diagnóstico consiste na execução de um plano de tratamento que permita o controlo dos sinais e sintomas de estomatite aftosa recorrente complexa. No entanto, existe preocupação que estes pacientes possam evoluir para doença de Behçet. A aftose oral pode ser um processo contínuo, em que é possível identificar um espectro com o subconjunto de estomatite aftosa recorrente primária em uma extremidade desse espectro, a estomatite aftosa recorrente complexa no centro e doença de Behçet no outro extremo. Desta forma, existe a probabilidade dos pacientes com estomatite aftosa complexa desenvolverem doença de Behçet caso a primeira condição patológica não seja devidamente identificada. [104]

O estabelecimento de um diagnóstico para a estomatite aftosa recorrente é baseado maioritariamente nas características e história clínica. O número, forma, persistência, carácter do bordo e a aparência base da úlcera deve também ser analisada. [275]

Um fator importante para o diagnóstico consiste em avaliar o número total de úlceras orais em associação como o tempo de permanência na cavidade oral. A existência de uma úlcera única persistente pode representar manifestação de uma doença cutânea crónica ou infeção crónica ou ser originada por trauma crónico ou neoplasia. A presença de úlceras múltiplas não persistentes é na maioria das vezes causada por estomatite aftosa recorrente ou infeções virais, ocorrendo cicatrização espontânea das lesões usualmente entre uma semana a um mês desde o início dos sintomas. As úlceras múltiplas persistentes são causadas maioritariamente por doenças cutâneas como o líquen plano, penfigoide ou pênfigo, doença gastrointestinal, doença hematológica, alterações imunitárias ou efeitos adversos causados por fármacos. [275]

Os pacientes com úlceras únicas que persistem por mais de 3 semanas ou úlceras com base endurecida ou úlceras múltiplas persistentes podem beneficiar da opinião de um especialista em outra especialidade da área da Medicina. As características das úlceras orais que podem sugerir uma causa sistémica incluem:

- Características extra-orais: lesões cutâneas, oculares ou genitais (sugestivo de síndrome de Behçet), sintomas gastrointestinais (dor abdominal, alteração de hábitos intestinais, melena), púrpura, pirexia, linfadenopatia ou esplenomegália (sugestivo de leucemia), fadiga e perda de peso;

- História atípica ou alterações na cicatrização da ulceração: aparecimento de úlceras recorrentes na idade adulta tardia, presença de úlceras aftosas que não respondem a corticosteroides ou exacerbação da ulceração com o decorrer do tempo;
- Associação com diferentes lesões orais: especialmente infecções sugestivas de VIH/SIDA (candidíase, lesões herpéticas, gengivite necrosante ou periodontite, leucoplasia pilosa ou sarcoma de Kaposi), glossite ou queilite angular (sugestiva de alterações hematológicas) ou presença de petéquias ou edema e hemorragia gengival (possibilidade de leucemia). [275]

A suspeita de uma patologia sistémica deve ser confirmada através dos exames específicos para a patologia em causa. A confirmação do diagnóstico permite a realização de um plano de tratamento ideal para cada paciente, assim como, nos casos que o necessitem, o acompanhamento por outros especialistas da área da saúde na resolução do problema de saúde sistémico. A investigação clínica deve ser consciente e direcionada para a resolução do problema. [275]

De um modo geral, o médico dentista deve iniciar a análise clínica através da recolha de um conjunto de informações necessárias para o diagnóstico. O exame intra e extra-oral devem ser realizados minuciosamente. A sequência para o processo de diagnóstico da ulceração oral deve ser baseada na análise dos seguintes parâmetros:

- História médica geral: deve incluir história médica atual e prévia e fármacos com que o paciente se encontra medicado;
- História de doença ulcerativa: idade de aparecimento, duração da patologia, frequência da recorrência, períodos de remissão, fatores/medicação/eventos exacerbadores, papel do trauma, associação com ansiedade, avaliação de possível intolerância alimentar, história familiar de ulceração oral;
- Exame clínico: data de surgimento da ulceração, avaliação da presença de lesões únicas ou múltiplas, tamanho médio, margens (irregulares – traumático, linear – possível doença de Crohn), presença ou ausência de vesículas precedentes, duração das lesões individuais, avaliação da morbilidade tecidual, nível de morbilidade e restrição funcional;
- Avaliação de manifestações extra-orais: presença de lesões oculares ou genitais (doença de Behçet, síndrome de Reiter), lesões cutâneas (eritema multiforme), sintomas gastrointestinais (doença inflamatória intestinal),

deficiências/anormalidades hematológicas, faringite (síndrome PFAPA), condrite (síndrome Magic);

- Análise de avaliações médicas prévias: médica geral, hematologia, serologia, histopatologia e microbiologia;
- Análise de tratamentos prévios: verificação da medicação prescrita, eficácia clínica dos fármacos e tratamentos administrados;
- Exame clínico: avaliação da integridade da mucosa, presença de cicatrizes provocadas por lesões prévias, evidência de hábitos parafuncionais, avaliação da função salivar, análise de olhos e pele, nódulos linfáticos, verificação da presença ou ausência de pirexia;
- Investigação laboratorial: hemograma total, estudo de ferro (ferro sérico, ferritina, capacidade de fixação de ferro, saturação de transferrina), folato sérico, vitamina B12 sérica e estudo de outras condições mucosas (líquen plano pode necessitar de testes sanguíneos alternativos). [39]

A biópsia oral permite a confirmação do diagnóstico inicial. O consentimento informado é obrigatório para realizar a biópsia. O paciente deve estar informado acerca do procedimento que será realizado e qual o objetivo deste, de modo a evitar ansiedade desnecessária para o paciente. A biópsia permite estabelecer, na maioria dos casos, um diagnóstico efetivo, sendo indicada nos casos clínicos que apresentem:

- Úlcera de causa desconhecida que permanece por um período de tempo superior a 2 semanas sem sinal de cicatrização;
- Úlcera de etiologia possivelmente conhecida (após exame clínico e realização de testes de diagnóstico) que não responde ao tratamento apropriado após 2 semanas de início do mesmo;
- Úlcera originada por fatores precipitantes conhecidos que não demonstra sinais de melhoria após 2 semanas da remoção dos fatores propiciadores. [6]

A maioria da informação histopatológica está contida no tecido perilesional, uma vez que o centro de uma úlcera representa uma área de necrose celular em que ocorreu a perda do epitélio. No caso de se suspeitar que uma lesão ulcerada é de origem maligna ou potencialmente maligna, qualquer área avermelhada deve ser incluída no espécime recolhido. Nos casos clínicos em que não é possível identificar a melhor localização para a realização da biópsia, a coloração inicial com azul de toluidina pode ser bastante útil e necessária. [275] Quando se pretende realizar biópsia em úlceras de pequena dimensão (inferior a 5mm de

diâmetro) é recomendada a execução de biópsia excisional (incluindo 2mm de tecido perilesional), enquanto em lesões ulceradas de maior dimensão (superior a 5mm em diâmetro) a biópsia incisional é aconselhada. Neste tipo de biópsia, o espécime recolhido deve incluir uma porção do tecido ulcerado assim como tecido perilesional sadio. [6] A biópsia por punção possui a vantagem da incisão ser controlada, adquirindo um espécime adequado (com 4 a 6 mm de diâmetro), podendo não ser necessário realizar sutura. Quando se utiliza o bisturi, o espécime possui forma elíptica e é recolhido no bordo da lesão. [275]

7. CONCLUSÃO

Este trabalho tinha como objetivo principal a contribuição para o estudo diferencial das lesões ulceradas orais através da sua associação com doenças sistêmicas, realçando a importância da história clínica na elaboração do diagnóstico definitivo. Os casos clínicos estudados, principalmente os pacientes com lesões ulceradas recorrentes, permitiram enfatizar a necessidade do conhecimento geral de todas as patologias quer locais, quer sistêmicas que podem manifestar-se sob a forma de úlceras orais. A capacidade para avaliar e diagnosticar a etiopatogenia da ulceração oral, permite o estabelecimento de um correto plano de tratamento para as lesões ulceradas orais, assim como para a possível patologia subjacente.

Os resultados obtidos nos casos clínicos que apresentavam ulceração recorrente estão de acordo com a literatura, nomeadamente o envolvimento da depleção de ferritina e da capacidade de fixação de ferro no desenvolvimento de úlceras orais segundo um padrão de recorrência. No entanto, esta descoberta por si só pode não representar a origem da patologia oral, uma vez que a depleção destes constituintes pode estar relacionada com outra patologia subjacente indeterminada. Neste sentido, os pacientes devem ser acompanhados tanto pelo médico dentista como pelo médico assistente com o objetivo de determinar qual os procedimentos de diagnóstico essenciais para estabelecer um diagnóstico geral correto, assim como efetuar a terapêutica adequada à situação clínica de cada paciente.

Conforme descrito anteriormente e tendo como base os dois casos de ulceração recorrente analisados, o primeiro passo para realizar um diagnóstico em pacientes que apresentem úlceras recorrentes com curso crónico e que não manifestem sinais e sintomas que permitam uma associação lógica de doença sistémica com a cavidade oral, é a realização de análises clínicas específicas. As análises clínicas devem incluir o estudo dos parâmetros: ácido fólico, vitamina B12, ferritina, transferrina, capacidade de fixação do ferro e ferro sérico. O resultado das análises clínicas permitirão encontrar uma causa, caso haja alteração de algum valor normal, ou direcionar o diagnóstico em outro sentido, caso não existam alterações.

A biópsia pode ser necessária no caso de existirem lesões crónicas que não manifestem sinais de início de cicatrização e não apresentem alterações dos valores normais dos exames analíticos sanguíneos. Conforme observado nos casos clínicos apresentados, a identificação e correção da anomalia sistémica que está na base da ulceração recorrente, permite o controlo do surgimento de novas lesões ulceradas e o restabelecimento da saúde

oral e sistémica do paciente. Estudos mais aprofundados devem ser realizados no sentido de permitir esclarecer a relação entre a presença de alterações hematológicas e a presença de ulceração recorrente oral. A realização de estudos longitudinais de grandes grupos associadas a observação a longo prazo são necessárias para esclarecer a relação entre estas duas variantes.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Bascones-Martinez A, Figuero-Ruiz E, and Esparza-Gomez GC. *[Oral ulcers]*. Med Clin (Barc). 2005 Oct 29;125(15):590-7.
2. Scully C, Felix DH. *Oral medicine--update for the dental practitioner. Aphthous and other common ulcers*. Br Dent J. 2005 Sep 10;199(5):259-64.
3. Bruce AJ, Rogers RS, 3rd, *Acute oral ulcers*. Dermatol Clin 2003 Jan;21(1):1-15.
4. Regezi JA, Sciubba JJ, Richard CJ in *Oral Pathology – Clinical Pathologic Correlations*. 2008, W. B. Saunders Company: Philadelphia. 143-152.
5. Esparza-Gomez G, Llamas-Martínez S, Bascones Martínez A. *Lesiones con pérdida de sustancia: Úlceras* in *Tratado de Medicina Interna*. 2005, Ariel: Barcelona. 40-3.
6. Munoz-Corcuera M, Esparza-Gómez G, González-Moles MA, Bascones-Martínez A, *Oral ulcers: clinical aspects. A tool for dermatologists. Part II. Chronic ulcers*. Clin Exp Dermatol. 2009 Jun;34(4):456-61.
7. Munoz-Corcuera M, Esparza-Gómez G, González-Moles MA, Bascones-Martínez A. *Oral ulcers: clinical aspects. A tool for dermatologists. Part I. Acute ulcers*. Clin Exp Dermatol. 2009 Apr;34(3):289-94.
8. Porter SR, Leao JC. *Review article: oral ulcers and its relevance to systemic disorders*. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Feb 15;21(4):295-306.
9. Lucavechi T, Barbería E, Maroto M, Arenas M. *Self-injurious behavior in a patient with mental retardation: review of the literature and a case report*. Quintessence Int 2007 Jul-Aug;38(7):e393-8.
10. Alonso Chevitarese AB, Della Valle D, Primo L. *Self-inflicted gingival injury in a pediatric patient: a case report*. J Dent Child (Chic) 2004 Sep-Dec;71(3):215-7.
11. Endo H, Rees TD, Hallmon WW, Kono Y, Kato T. *Self-inflicted gingival injuries caused by excessive oral hygiene practices*. Tex Dent J. 2006 Dec;123(12):1098-104.
12. Holmes RG, Chan DC, Singh BB. *Chemical burn of the buccal mucosa*. Am J Dent. 2004 Jun;17(3):219-20.
13. Scully C, Bagan JV, *Adverse drug reactions in the orofacial region*. Crit Rev Oral Biol Med. 2004 Jul 1;15(4):221-39.
14. Rawal SY, Claman LJ, Kalmar JR, Tatakis DN. *Traumatic lesions of the gingiva: a case series*. J Periodontol. 2004 May;75(5):762-9.
15. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. *Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis*. Oral Dis. 2006 Jan;12(1):1-21.
16. Scully C. *Clinical practice. Aphthous ulceration*. N Engl J Med. 2006 Jul 13;355(2):165-72.

17. Riera Matute G, Riera Alonso E, [*Recurrent aphthous stomatitis in Rheumatology*]. Reumatol Clin. 2011 Sep-Oct;7(5):323-8.
18. Akintoye SO, Greenberg MS. *Recurrent aphthous stomatitis*. Dent Clin North Am. 2005 Jan;49(1):31-47, vii-viii.
19. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Nunziata M, Piccolo S et al. *Guidelines for diagnosis and management of aphthous stomatitis*. Pediatr Infect Dis J 2007 Aug;26(8):728-32.
20. Scully C, Porter S. *Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis*. Br J Oral Maxillofac Surg. 2008 Apr;46(3):198-206.
21. Ben Slama L. [*Aphthae and aphthosis*]. Rev Stomatol Chir Maxillofac. 2003 Oct;104(5):295-7.
22. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Banasik M, Kurnatowska A, Tchórzewski H. *Predominance of Type 1 cytokines and decreased number of CD4(+)CD25(+high) T regulatory cells in peripheral blood of patients with recurrent aphthous ulcerations*. Immunol Lett 2005 Jun 15;99(1):57-62.
23. Guimaraes AL, de Sá AR, Victória JM, Correia-Silva JF, Pessoa PS, Diniz MG et al. *Association of interleukin-1beta polymorphism with recurrent aphthous stomatitis in Brazilian individuals*. Oral Dis. 2006 Nov;12(6):580-3.
24. Sun A, Wang JT, Chia JS, Chiang CP. *Levamisole can modulate the serum tumor necrosis factor-alpha level in patients with recurrent aphthous ulcerations*. J Oral Pathol Med. 2006 Feb;35(2):111-6.
25. Saulsbury FT, Wispelwey B. *Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome in a young adult who had features of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis as a child*. J Pediatr. 2005 Feb;146(2):283-5.
26. Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WE, Thornhill MH et al. *Polymorphisms in the IL-10 and IL-12 gene cluster and risk of developing recurrent aphthous stomatitis*. Oral Dis 2003 Nov;9(6):287-91.
27. Arbiser, J.L., Johnson D, Cohen C, Brown LF. *High-level expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in an aphthous ulcer*. J Cutan Med Surg. 2003 May-Jun;7(3):225-8.
28. Wardhana, Datau EA. *Recurrent aphthous stomatitis caused by food allergy*. Acta Med Indones. 2010 Oct;42(4):236-40.
29. Veller-Fornasa C, Bezze G, Rosin S, Lazzaro M, Tarantello M, Cipriani R. *Recurrent aphthous stomatitis and atopy*. Acta Derm Venereol. 2003;83(6):469-70.

30. Subramanyam, RV. *Occurrence of recurrent aphthous stomatitis only on lining mucosa and its relationship to smoking--a possible hypothesis*. Med Hypotheses. 2011 Aug;77(2):185-7.
31. Sawair, FA. *Does smoking really protect from recurrent aphthous stomatitis?* Ther Clin Risk Manag. 2010 Nov 22;6:573-7.
32. Jaber L, Weinberger A, Klein T, Yaniv I, Mukamel M. *Close association of HLA-B52 and HLA-B44 antigens in Israeli Arab adolescents with recurrent aphthous stomatitis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2001 Feb;127(2):184-7.
33. Wilhelmsen NS, Weber R, Monteiro F, Kalil J, Miziara ID. *Correlation between histocompatibility antigens and recurrent aphthous stomatitis in the Brazilian population*. Braz J Otorhinolaryngol. 2009 May-Jun;75(3):426-31.
34. Albanidou-Farmaki E, Markopoulos AK, Kalogerakou F, Antoniadis DZ. *Detection, enumeration and characterization of T helper cells secreting type 1 and type 2 cytokines in patients with recurrent aphthous stomatitis*. Tohoku J Exp Med. 2007 Jun;212(2):101-5.
35. Soto Araya M, Rojas Alcayaga G, Esguep A. *Association between psychological disorders and the presence of Oral lichen planus, Burning mouth syndrome and Recurrent aphthous stomatitis*. Med Oral. 2004 Jan-Feb;9(1):1-7.
36. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. *The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach*. J Am Dent Assoc. 2003 Feb;134(2):200-7.
37. Field EA, Allan RB: *Review article: oral ulceration--aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic*. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Nov 15;18(10):949-62.
38. Natah SS, Kontinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrynen-Immonen R. *Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge*. Int J Oral Maxillofac Surg. 2004 Apr;33(3):221-34.
39. Vucicevic BorasV, Savage NW. *Recurrent aphthous ulcerative disease: presentation and management*. Aust Dent J. 2007 Mar;52(1):10-5; quiz 73.
40. Shetty K. *Thalidomide in the management of recurrent aphthous ulcerations in patients who are HIV-positive: a review and case reports*. Spec Care Dentist. 2005 Sep-Oct;25(5): 236-41.
41. Sciubba JJ. *Herpes simplex and aphthous ulcerations: presentation, diagnosis and management--an update*. Gen Dent. 2003 Nov-Dec;51(6):510-6.

42. Baccaglini L, Theriaque DW, Shuster JJ, Serrano G, Lalla RV. *Validation of anamnestic diagnostic criteria for recurrent aphthous stomatitis*. J Oral Pathol Med, 2012.
43. Altenburg A, Zouboulis CC. *Current concepts in the treatment of recurrent aphthous stomatitis*. Skin Therapy Lett. 2008 Sep;13(7):1-4.
44. Porter SR, Scully C. *Aphthous ulcers (recurrent)*. Clin Evid. 2007 Jun;(13):1687-94.
45. Fatahzadeh M, Schwartz RA. *Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management*. J Am Acad Dermatol. 2007 Nov;57(5):737-63; quiz 764-6.
46. Ribes JA, Steele AD, Seabolt JP, Baker DJ. *Six-year study of the incidence of herpes in genital and nongenital cultures in a central Kentucky medical center patient population*. J Clin Microbiol. 2001 Sep;39(9):3321-5.
47. Whitley RJ, Roizman B. *Herpes simplex virus infections*. Lancet. 2001 May 12;357(9267):1513-8.
48. Smith JS, Robinson NJ. *Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review*. J Infect Dis. 2002 186 Oct 15;Suppl 1:S3-28.
49. Simmons A. *Clinical manifestations and treatment considerations of herpes simplex virus infection*. J Infect Dis. 2002 Oct 15;186 Suppl 1:S71-7.
50. Beauman JG. *Genital herpes: a review*. Am Fam Physician. 2005 Oct 15;72(8):1527-34.
51. Birek C, Ficarra G. *The diagnosis and management of oral herpes simplex infection*. Curr Infect Dis Rep. 2006 May;8(3):181-8.
52. Stoopler ET, Pinto A, DeRossi SS, Sollecito TP. *Herpes simplex and varicella-zoster infections: clinical and laboratory diagnosis*. Gen Dent. 2003 May-Jun;51(3): 281-6; quiz 287.
53. Esmann J. *The many challenges of facial herpes simplex virus infection*. J Antimicrob Chemother. 2001 Feb;47 Suppl T1:17-27.
54. Glick M. *Clinical aspects of recurrent oral herpes simplex virus infection*. Compend Contin Educ Dent. 2002 Jul;23(7 Suppl 2):4-8.
55. Huber MA. *Herpes simplex type-1 virus infection*. Quintessence Int. 2003 Jun;34(6):453-67.
56. Tovar S, Parlatescu I, Tovar M, Cionca L, Arduino PG. *Recurrent intraoral HSV-1 infection: A retrospective study of 58 immunocompetent patients from Eastern Europe*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011 Mar 1;16(2):e163-9.

57. Brady RC, Bernstein DI. *Treatment of herpes simplex virus infections*. Antiviral Res. 2004 Feb;61(2):73-81.
58. Ustaçelebi S. *Diagnosis of herpes simplex virus infections*. J Clin Virol. 2001 Jun;21(3):255-9.
59. Slots J. *Oral viral infections of adults*. Periodontol 2000. 2009 Feb;49:60-86.
60. Kilmarx PH. *Global epidemiology of HIV*. Curr Opin HIV AIDS. 2009 Jul;4(4):240-6.
61. Pope M, Haase AT. *Transmission, acute HIV-1 infection and the quest for strategies to prevent infection*. Nat Med. 2003 Jul;9(7):847-52.
62. Brechley JM, Price DA, Douek DC. *HIV disease: fallout from a mucosal catastrophe?* Nat Immunol. 2006 Mar;7(3):235-9.
63. Moir S, Chun TW, Fauci AS. *Pathogenic mechanisms of HIV disease*. Annu Rev Pathol. 2011;6:223-48.
64. Fauci AS. *Pathogenesis of HIV disease: opportunities for new prevention interventions*. Clin Infect Dis. 2007 Dec 15;45 Suppl 4:S206-12.
65. Leao JC, Ribeiro CM, Carvalho AA, Frezzini C, Porter S. *Oral complications of HIV disease*. Clinics (Sao Paulo). 2009 May;64(5):459-70.
66. Nokta M. *Oral manifestations associated with HIV infection*. Curr HIV/AIDS Rep. 2008 Feb;5(1):5-12.
67. Bascones A, Serrano C, and Campo J. *[Oral manifestations of HIV infection]*. Med Clin (Barc). 2003 Mar 29;120(11):426-34.
68. Fearon M. *The laboratory diagnosis of HIV infections*. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2005 Jan;16(1):26-30.
69. Didigu CA, Doms RW. *Novel approaches to inhibit HIV entry*. Viruses 2012;4(2): 309-24.
70. Newman MG, Takei H, Carranza FA, *Infecções Gengivais Agudas in Periodontia Clínica*. 2004, Guanabara Koogan: Rio de Janeiro; 272.
71. Bermejo-Fenoll A, Sanchez-Perez A. *Necrotising periodontal diseases*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2004;9 Suppl:114-9; 108-14.
72. Buchanan JA, Cedro M, Mirdin A, Joseph T, Porter SR, Hodgson TA. *Necrotizing stomatitis in the developed world*. Clin Exp Dermatol 2006 May;31(3):372-4.
73. Femopase FL, Hernández SL, Gendelman H, Criscuolo MI, López-de-Blanc SA. *Necrotizing sialometaplasia: report of five cases*. Med Oral. 2004 Aug-Oct;9(4):304-8.

74. Penner CR, Thompson LD. *Necrotizing sialometaplasia*. Ear Nose Throat J. 2003 Jul;82(7):493-4.
75. Krishna S, Bk R. *Necrotizing sialometaplasia of palate: a case report*. Imaging Sci Dent. 2011 Mar;41(1):35-8.
76. Solomon LW, Merzianu M, Sullivan M, Rigual NR. *Necrotizing sialometaplasia associated with bulimia: case report and literature review*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007 Feb;103(2):e39-42.
77. Bascones-Martinez A, Muñoz-Corcuera M, Cerero-Lapiedra R, Bascones-Ilundáin J, Esparza-Gómez G. *Case report of necrotizing sialometaplasia*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011 Sep 1;16(6):e700-3.
78. Carlson DL. *Necrotizing sialometaplasia: a practical approach to the diagnosis*. Arch Pathol Lab Med. 2009 May;133(5):692-8.
79. Daudia A, Murty GE. *First case of full-thickness palatal necrotizing sialometaplasia*. J Laryngol Otol 2002 Mar;116(3):219-20.
80. Ficarra G, Carlos R. *Syphilis: the renaissance of an old disease with oral implications*. Head Neck Pathol. 2009 Sep;3(3):195-206.
81. Little JW. *Syphilis: an update*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005 Jul;100(1):3-9.
82. Kent ME, Romanelli F. *Reexamining syphilis: an update on epidemiology, clinical manifestations, and management*. Ann Pharmacother. 2008 Feb;42(2):226-36.
83. Velicko I, Arneborn M, Blaxhult A. *Syphilis epidemiology in Sweden: re-emergence since 2000 primarily due to spread among men who have sex with men*. Euro Surveill. 2008 Dec 11;13(50). pii: 19063.
84. Ho EL, Lukehart SA. *Syphilis: using modern approaches to understand an old disease*. J Clin Invest. 2011 Dec;121(12):4584-92.
85. Peeling RW, Hook EW 3rd. *The pathogenesis of syphilis: the Great Mimicker, revisited*. J Pathol. 2006 Jan;208(2):224-32.
86. Domantay-Apostol GP, Handog EB, Gabriel MT. *Syphilis: the international challenge of the great imitator*. Dermatol Clin. 2008 Apr;26(2):191-202
87. Baughn RE, Musher DM. *Secondary syphilitic lesions*. Clin Microbiol Rev. 2005 Jan;18(1):205-16.
88. Bruce AJ, Rogers RS 3rd. *Oral manifestations of sexually transmitted diseases*. Clin Dermatol. 2004 Nov-Dec;22(6):520-7.

89. Scott CM, Flint SR. *Oral syphilis--re-emergence of an old disease with oral manifestations*. Int J Oral Maxillofac Surg. 2005 Jan;34(1):58-63.
90. Ratnam S. *The laboratory diagnosis of syphilis*. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2005;16(1):45-51.
91. Pandrea A, Rudinskaya A, Klein B, Krebs T. *What does it take to diagnose Behcet disease?* J Clin Rheumatol. 2007 Feb;13(1):31-4.
92. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. *Behcet's disease: from East to West*. Clin Rheumatol. 2010 Aug;29(8):823-33.
93. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, et al. *Behcet's disease--a contemporary review*. J Autoimmun. 2009 May-Jun;32(3-4):178-88.
94. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M, et al. *Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients*. Am J Ophthalmol. 2004 Sep;138(3):373-80.
95. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. *Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease*. Int J Dermatol. 2003 May;42(5):346-51.
96. Marshall SE. *Behcet's disease*. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2004 Jun;18(3):291-311.
97. Kalayciyan A, Zouboulis C. *An update on Behcet's disease*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007 Jan;21(1):1-10.
98. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Jiménez-Hernández M, Jiménez Hernández C, Riebeling-Navarro C, Nava Zavala A, et al. *Etiopathogenesis of Behcet's disease*. Autoimmun Rev. 2010 Feb;9(4):241-5.
99. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. *The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center*. Medicine (Baltimore). 2003 Jan;82(1):60-76.
100. Ait Badi MA, Zyani M, Kaddouri S, Niamane R, Hda A, Algayres JP, et al. *[Skeletal manifestations in Behcet's disease. A report of 79 cases]*. Rev Med Interne. 2008 Apr;29(4):277-82.
101. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Doria A, Boiardi L, Pipitone N, Salvarani C, et al. *Behcet's disease and cardiovascular involvement*. Lupus. 2005;14(9):723-6.
102. Al-Araji A, Kidd DP. *Neuro-Behcet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management*. Lancet Neurol. 2009 Feb;8(2):192-204.

103. Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, et al. *Behcet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement*. J Neurol. 2001 Feb;248(2):95-103.
104. Letsinger JA, McCarty MA, Jorizzo JL. *Complex aphthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide*. J Am Acad Dermatol. 2005 Mar;52(3 Pt 1):500-8.
105. Gul A. *Standard and novel therapeutic approaches to Behcet's disease*. Drugs. 2007;67(14):2013-22.
106. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. *How to deal with Behcet's disease in daily practice*. Int J Rheum Dis. 2010 May;13(2):105-16.
107. Bystryń JC, Rudolph JL. *Pemphigus*. Lancet. 2005 Jul 2-8;366(9479):61-73.
108. Black, M., M.D. Mignogna, and C. Scully, *Number II. Pemphigus vulgaris*. Oral Dis. 2005 May;11(3):119-30.
109. Kaplan I, Hodak E, Ackerman L, Mimouni D, Anhalt GJ, Calderon S, et al. *Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations*. Oral Oncol. 2004 Jul;40(6):553-62.
110. Scully C, Challacombe SJ. *Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management*. Crit Rev Oral Biol Med. 2002;13(5):397-408.
111. Tron F, Gilbert D, Mouquet H, Joly P, Drouot L, Makni S, et al. *Genetic factors in pemphigus*. J Autoimmun. 2005 Jun;24(4):319-28.
112. Scully C, Mignogna M. *Oral mucosal disease: pemphigus*. Br J Oral Maxillofac Surg. 2008 Jun;46(4):272-7.
113. Yancey KB. *The pathophysiology of autoimmune blistering diseases*. J Clin Invest. 2005 Apr;115(4):825-8.
114. Anhalt GJ, Diaz LA. *Prospects for autoimmune disease: Research advances in pemphigus*. JAMA. 2001 Feb 7;285(5):652-4.
115. Frusic-Zlotkin M, Pergamentz R, Michel B, David M, Mimouni D, Brégégère F, et al. *The interaction of pemphigus autoimmunoglobulins with epidermal cells: activation of the fas apoptotic pathway and the use of caspase activity for pathogenicity tests of pemphigus patients*. Ann N Y Acad Sci. 2005 Jun;1050:371-9.
116. Davenport S, Chen SY, Miller AS. *Pemphigus vulgaris: clinicopathologic review of 33 cases in the oral cavity*. Int J Periodontics Restorative Dent. 2001 Feb;21(1):85-90.

117. Ben Lagha N, Poulesquen V, Roujeau JC, Alantar A, Maman L. *Pemphigus vulgaris: a case-based update*. J Can Dent Assoc. 2005 Oct;71(9):667-72.
118. Shamim T, Varghese VI, Shameena PM, Sudha S. *Pemphigus vulgaris in oral cavity: clinical analysis of 71 cases*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008 Oct 1;13(10):E622-6.
119. Galloro G, Mignogna M, de Werra C, Magno L, Diamantis G, Ruoppo E, et al. *The role of upper endoscopy in identifying oesophageal involvement in patients with oral pemphigus vulgaris*. Dig Liver Dis. 2005 Mar;37(3):195-9.
120. Fellner MJ, Sapadin AN. *Current therapy of pemphigus vulgaris*. Mt Sinai J Med. 2001 Sep-Oct;68(4-5):268-78.
121. Yeh SW, Ahmed B, Sami N, Razzaque Ahmed A. *Blistering disorders: diagnosis and treatment*. Dermatol Ther. 2003;16(3):214-23.
122. Akerman L, Mimouni D, David M. *Intravenous immunoglobulin for treatment of pemphigus*. Clin Rev Allergy Immunol. 2005 Dec;29(3):289-94.
123. Farthing P, Bagan JV, Scully C. *Mucosal disease series. Number IV. Erythema multiforme*. Oral Dis. 2005 Sep;11(5):261-7.
124. Al-Johani KA, Fedele S, Porter SR. *Erythema multiforme and related disorders*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007 May;103(5):642-54.
125. Williams PM, Conklin RJ. *Erythema multiforme: a review and contrast from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis*. Dent Clin North Am. 2005 Jan;49(1):67-76, viii.
126. Lam NS, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. *Clinical characteristics of childhood erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Taiwanese children*. J Microbiol Immunol Infect. 2004 Dec;37(6):366-70.
127. Scully C, Bagan J. *Oral mucosal diseases: erythema multiforme*. Br J Oral Maxillofac Surg. 2008 Mar;46(2):90-5.
128. Ayangco L, Rogers RS 3rd. *Oral manifestations of erythema multiforme*. Dermatol Clin. 2003 Jan;21(1):195-205.
129. Harr T, French LE. *Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome*. Orphanet J Rare Dis. 2010 Dec 16;5:39.
130. Kasper M. *Stevens-Johnson syndrome*. Clin J Oncol Nurs. Jan-Feb;2001 5(1):25-6.

131. Conejo-Mir JS, del Canto S, Muñoz MA, Rodríguez-Freire L, Serrano A, Hernandez C, et al. *Thalidomide as elective treatment in persistent erythema multiforme; report of two cases.* J Drugs Dermatol. 2003 Jan;2(1):40-4.
132. Geraminejad P, Walling HW, Voigt MD, Stone MS. *Severe erythema multiforme responding to interferon alfa.* J Am Acad Dermatol. Feb;2006 54(2 Suppl):S18-21.
133. Bakis S, Zagarella S. *Intermittent oral cyclosporin for recurrent herpes simplex-associated erythema multiforme.* Australas J Dermatol. 2005 Feb;46(1):18-20.
134. Scully C, Carrozzo M. *Oral mucosal disease: Lichen planus.* Br J Oral Maxillofac Surg. 2008 Jan;46(1):15-21.
135. Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Gandolfo S, Argiolas MR, Bertolusso G, et al. *Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients.* Oral Dis. 2009 Apr;15(3):235-43.
136. Bidarra M, Buchanan JA, Scully C, Moles DR, Porter SR. *Oral lichen planus: a condition with more persistence and extra-oral involvement than suspected?* J Oral Pathol Med. 2008 Nov;37(10):582-6.
137. Farhi D, Dupin N. *Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies.* Clin Dermatol. 2010 Jan-Feb;28(1):100-8.
138. Santoro A, Majorana A, Bardellini E, Festa S, Sapelli P, Facchetti F. *NF-kappaB expression in oral and cutaneous lichen planus.* J Pathol. 2003 Nov;201(3):466-72.
139. Karatsaidis A, Schreurs O, Axéll T, Helgeland K, Schenck K. *Inhibition of the transforming growth factor-beta/Smad signaling pathway in the epithelium of oral lichen.* J Invest Dermatol. 2003 Dec;121(6):1283-90.
140. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K. *Number V Oral lichen planus: clinical features and management.* Oral Dis. 2005 Nov;11(6):338-49.
141. Kalmar JR. *Diagnosis and management of oral lichen planus.* J Calif Dent Assoc. 2007 Jun;35(6):405-11.
142. Carrozzo M, Thorpe R. *Oral lichen planus: a review.* Minerva Stomatol. 2009 Oct;58(10):519-37.
143. Eisen D. *The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients.* J Am Acad Dermatol. 2002 Feb;46(2):207-14.
144. Rogers RS 3rd, Eisen D. *Erosive oral lichen planus with genital lesions: the vulvovaginal-gingival syndrome and the peno-gingival syndrome.* Dermatol Clin. 2003 Jan;21(1):91-8, vi-vii.

145. Nico MM, Fernandes JD, Lourenco SV. *Oral lichen planus*. An Bras Dermatol. 2011 Jul-Aug;86(4):633-41; quiz 642-3.
146. Schlosser BJ. *Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa*. Dermatol Ther. 2010 May-Jun;23(3):251-67.
147. van der Meij EH, van der Waal I. *Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications*. J Oral Pathol Med. 2003 Oct;32(9):507-12.
148. Thongprasom K, Luengvisut P, Wongwatanakij A, Boonjatturus C. *Clinical evaluation in treatment of oral lichen planus with topical fluocinolone acetonide: a 2-year follow-up*. J Oral Pathol Med. 2003 Jul;32(6):315-22.
149. Carbone M, Goss E, Carrozzo M, Castellano S, Conrotto D, Broccoletti R, et al. *Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up*. J Oral Pathol Med. 2003 Jul;32(6):323-9.
150. Scardina GA, Messina P, Carini F, Maresi E. *A randomized trial assessing the effectiveness of different concentrations of isotretinoin in the management of lichen planus*. Int J Oral Maxillofac Surg. 2006 Jan;35(1):67-71.
151. Rothfield N, Sontheimer RD, Bernstein M. *Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations*. Clin Dermatol 2006 Sep-Oct;24(5):348-62.
152. Boddaert J, Huong DL, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. *Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature*. Medicine (Baltimore). 2004 Nov;83(6):348-59.
153. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. *Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women*. Arthritis Rheum 2007 Apr;56(4):1251-62.
154. Nico MM, Vilela MA, Rivitti EA, Lourenço SV. *Oral lesions in lupus erythematosus: correlation with cutaneous lesions*. Eur J Dermatol 2008 Jul-Aug;18(4):376-81.
155. Crispin JC, Liossis SN, Kis-Toth K, Lieberman LA, Kyttaris VC, Juang YT, et al. *Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances*. Trends Mol Med. 2010 Feb;16(2):47-57.
156. Doria A, Canova M, Tonon M, Zen M, Rampudda E, Bassi N, et al. *Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus*. Autoimmun Rev. 2008. 8(1):24-8.
157. Grammatikos AP, Tsokos GC. *Immunodeficiency and autoimmunity: lessons from systemic lupus erythematosus*. Trends Mol Med. 2012 Feb;18(2):101-8.

158. Feng X, Wu H, Grossman JM, Hanvivadhanakul P, Fitzgerald JD, Park GS, et al. *Association of increased interferon-inducible gene expression with disease activity and lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum. 2006 Sep;54(9):2951-62.
159. Munoz LE, Gaip US, Franz S, Sheriff A, Voll RE, Kalden JR, et al. *SLE--a disease of clearance deficiency?* Rheumatology (Oxford). 2005 Sep;44(9):1101-7.
160. Sestak AL, Fürnrohr BG, Harley JB, Merrill JT, Namjou B. *The genetics of systemic lupus erythematosus and implications for targeted therapy*. Ann Rheum Dis. 2011 Mar;70 Suppl 1: i37-43.
161. Puliaeva I, Puliaev R, Via CS. *Therapeutic potential of CD8+ cytotoxic T lymphocytes in SLE*. Autoimmun Rev. 2009 Jan;8(3):219-23.
162. Bosch X. *Systemic lupus erythematosus and the neutrophil*. N Engl J Med. 2011 Aug 25;365(8):758-60.
163. Wollina U, Hein G *Lupus erythematosus: uncommon presentations*. Clin Dermatol. 2005 Sep-Oct;23(5):470-9.
164. Werth VP. *Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus*. Autoimmun Rev. 2005 Jun;4(5):296-302.
165. Gill JM, Quisel AM, Rocca PV, Walters DT. *Diagnosis of systemic lupus erythematosus*. Am Fam Physician. 2003 Dec 1;68(11):2179-86.
166. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. *Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part II*. J Am Acad Dermatol, 2011 Dec;65(6):e195-213.
167. Daley TD, Armstrong JE. *Oral manifestations of gastrointestinal diseases*. Can J Gastroenterol, 2007 Abr;21(4):241-4.
168. Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H. *Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists*. J Can Dent Assoc, 2011;77:b39.
169. Di Sabatino A, Corazza GR. *Coeliac disease*. Lancet, 2009 Apr 25;373(9673):1480-93.
170. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, et al. *Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey*. Am J Gastroenterol, 2001 Jan;96(1):126-31.
171. Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ. *The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010 Apr;7(4):204-13.

172. Esposito C, Paparo F, Caputo I, Porta R, Salvati VM, Mazzarella G, et al. *Expression and enzymatic activity of small intestinal tissue transglutaminase in celiac disease.* Am J Gastroenterol. 2003;98(8):1813-20.
173. Pastore L, Carroccio A, Compilato D, Panzarella V, Serpico R, Lo Muzio L. *Oral manifestations of celiac disease.* J Clin Gastroenterol. 2008;42(3):224-32.
174. da Silva PC, de Almeida Pdel V, Machado MA, de Lima AA, Grégio AM, Trevilatto PC, et al. *Oral manifestations of celiac disease. A case report and review of the literature.* Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008;13(9):E559-62.
175. Cheng J, Malahias T, Brar P, Minaya MT, Green PH. *The association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States cohort.* J Clin Gastroenterol. 2010;44(3):191-4.
176. Shakeri R, Zamani F, Sotoudehmanesh R, Amiri A, Mohamadnejad M, Davatchi F, et al. *Gluten sensitivity enteropathy in patients with recurrent aphthous stomatitis.* BMC Gastroenterol. 2009;9:44.
177. Bucci P, Carile F, Sangianantoni A, D'Angiò F, Santarelli A, Lo Muzio L. *Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease.* Acta Paediatr. 2006;95(2):203-7.
178. Chand N, Mihas AA. *Celiac disease: current concepts in diagnosis and treatment.* J Clin Gastroenterol. 2006;40(1):3-14.
179. Gasbarrini G, Malandrino N, Giorgio V, Fundarò C, Cammarota G, Merra G, et al. *Celiac disease: what's new about it?* Dig Dis. 2008;26(2):121-7.
180. Walker MM, Murray JA. *An update in the diagnosis of coeliac disease.* Histopathology. 2011;59(2):166-79.
181. Oxentenko AS, Grisolano SW, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. *The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease.* Am J Gastroenterol. 2002;97(4):933-8.
182. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. *American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease.* Gastroenterology. 2006;131(6):1981-2002.
183. Lee A, Newman JM. *Celiac diet: its impact on quality of life.* J Am Diet Assoc. 2003;103(11):1533-5.
184. Korzenik JR. *Past and current theories of etiology of IBD: toothpaste, worms, and refrigerators.* J Clin Gastroenterol. 2005;39(4 Suppl 2):S59-65.

185. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. *The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study*. Am J Gastroenterol. 2006;101(7):1559-68.
186. Gearry RB, Richardson A, Frampton CM, Collett JA, Burt MJ, Chapman BA, et al. *High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study*. Inflamm Bowel Dis. 2006;12(10):936-43.
187. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. *Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology 2011 May;140(6):1785-94.
188. Bouma G, Strober W. *The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease*. Nat Rev Immunol. 2003 Jul;3(7):521-33.
189. Marks DJ. *Defective innate immunity in inflammatory bowel disease: a Crohn's disease exclusivity?* Curr Opin Gastroenterol. 2011 Jul;27(4):328-34.
190. Ruocco E, Cuomo A, Salerno R, Ruocco V, Romano M, Baroni A. *Crohn's disease and its mucocutaneous involvement*. Skinmed. 2007 Jul-Aug;6(4):179-85.
191. Malekzadeh F, Alberti C, Nouraei M, Vahedi H, Zaccaria I, Meinzer U, et al. *Crohn's disease and early exposure to domestic refrigeration*. PLoS One. 2009;4(1):e4288.
192. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. *European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis*. Gut. 2006 Mar;55 Suppl 1:i1-15.
193. Fatahzadeh M. *Inflammatory bowel disease*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009;108(5):e1-10.
194. Ricci C, Lanzarotto F, and Lanzini A. *The multidisciplinary team for management of inflammatory bowel diseases*. Dig Liver Dis, 2008 Jul;40 Suppl 2:S285-8.
195. Fatahzadeh M, Schwartz RA, Kapila R, Rochford C. *Orofacial Crohn's disease: an oral enigma*. Acta Dermatovenereol Croat. 2009; 17(4):289-300.
196. Lourenco SV, Hussein TP, Bologna SB, Sipahi AM, Nico MM. *Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010 Feb;24(2):204-7.
197. Galbraith SS, Drolet BA, Kugathasan S, Paller AS, Esterly NB. *Asymptomatic inflammatory bowel disease presenting with mucocutaneous findings*. Pediatrics. 2005 Sep;116(3):e439-44.
198. Chamouard P, Richert Z, Meyer N, Rahmi G, Baumann R. *Diagnostic value of C-reactive protein for predicting activity level of Crohn's disease*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 Jul;4(7):882-7.

199. Loftus EV Jr. *Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences*. Gastroenterology. 2004 May;126(6):1504-17.
200. Jang ES, Lee DH, Kim J, Yang HJ, Lee SH, Park YS, et al. *Age as a clinical predictor of relapse after induction therapy in ulcerative colitis*. Hepatogastroenterology. 2009 Sep-Oct;56(94-95):1304-9.
201. Xavier RJ, Podolsky DK. *Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease*. Nature 2007 Jul 26;448(7152):427-34.
202. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbohm A. *Appendectomy and protection against ulcerative colitis*. N Engl J Med. 2001 Mar 15;344(11):808-14.
203. Israeli E, Grotto I, Gilburd B, Balicer RD, Goldin E, Wiik A, et al. *Anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease*. Gut. 2005 Sep;54(9):1232-6.
204. Sartor RB. *Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis*. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006 Jul;3(7):390-407.
205. Sajadinejad MS, Asgari K, Molavi H, Kalantari M, Adibi P. *Psychological issues in inflammatory bowel disease: an overview*. Gastroenterol Res Pract. 2012;2012:106502.
206. Neuman MG, Nanau RM. *Inflammatory bowel disease: role of diet, microbiota, life style*. Transl Res, 2012 Jul;160(1):29-44.
207. Sands BE. *Fulminant colitis*. J Gastrointest Surg. 2008 Dec;12(12):2157-9.
208. Ruiz-Roca JA, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. *Pyostomatitis vegetans. Report of two cases and review of the literature*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2005 Apr;99(4):447-54.
209. Kornbluth A, Sachar DB. *Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee*. Am J Gastroenterol. 2010 Mar;105(3):501-23; quiz 524.
210. Simpson P, Papadakis KA. *Endoscopic evaluation of patients with inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis. 2008 Sep;14(9):1287-97.
211. Leighton JA, Shen B, Baron TH, Adler DG, Davila R, Egan JV, et al. *ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease*. Gastrointest Endosc. 2006 Apr;63(4):558-65.
212. Grucela A, Steinhagen RM. *Current surgical management of ulcerative colitis*. Mt Sinai J Med, 2009 Dec;76(6):606-12.

213. McDowell JD. *An overview of epidemiology and common risk factors for oral squamous cell carcinoma*. Otolaryngol Clin North Am. 2006 Apr;39(2):277-94.
214. Silverman S Jr. *Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers. The outcomes, the trends, the challenge*. J Am Dent Assoc. 2001 Nov;132 Suppl:7S-11S.
215. Warnakulasuriya S. *Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer*. Oral Oncol. 2009 Apr-May;45(4-5):309-16.
216. Scully C, Bagan J. *Oral squamous cell carcinoma overview*. Oral Oncol. 2009 Apr-May;45(4-5):301-8.
217. Petti S. *Lifestyle risk factors for oral cancer*. Oral Oncol 2009 Apr-May;45(4-5):340-50.
218. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. *Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer*. N Engl J Med. 2007 May 10;356(19):1944-56.
219. Scully C. *Oral squamous cell carcinoma; from an hypothesis about a virus, to concern about possible sexual transmission*. Oral Oncol. 2002 Apr;38(3):227-34.
220. Scully C. *Oral cancer; the evidence for sexual transmission*. Br Dent J. 2005 Aug 27;199(4):203-7.
221. Mooi WJ, Peeper DS. *Oncogene-induced cell senescence--halting on the road to cancer*. N Engl J Med. 2006 Sep 7;355(10):1037-46.
222. Croce CM. *Oncogenes and cancer*. N Engl J Med. 2008 Jan 31;358(5):502-11.
223. Bagan J, G. Sarrion, Jimenez Y. *Oral cancer: clinical features*. Oral Oncol. 2010 Jun;46(6):414-7.
224. Scully C, Bagan J. *Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications*. Oral Dis. 2009 Sep;15(6):388-99.
225. Neville BW, Day TA. *Oral cancer and precancerous lesions*. CA Cancer J Clin. 2002 Jul-Aug;52(4):195-215.
226. Ribeiro AC, Silva AR, Simonato LE, Salzedas LM, Sundfeld ML, Soubhia AM. *Clinical and histopathological analysis of oral squamous cell carcinoma in young people: a descriptive study in Brazilians*. Br J Oral Maxillofac Surg. 2009 Mar;47(2):95-8.
227. Mallet Y, Avalos N, Le Ridant AM, Gangloff P, Moriniere S, Rame JP, Poissonnet G, et al. *Head and neck cancer in young people: a series of 52 SCCs of the oral tongue in patients aged 35 years or less*. Acta Otolaryngol. 2009 Dec;129(12):1503-8.

228. Brandizzi D, Gandolfo M, Velazco ML, Cabrini RL, Lanfranchi HE. *Clinical features and evolution of oral cancer: A study of 274 cases in Buenos Aires, Argentina*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008 Sep 1;13(9):E544-8.
229. Brown LM, Gridley G, Diehl SR, Winn DM, Harty LC, Otero EB, et al. *Family cancer history and susceptibility to oral carcinoma in Puerto Rico*. Cancer. 2001 Oct 15;92(8):2102-8.
230. Bsoul SA, Huber MA, Terezhalmay GT. *Squamous cell carcinoma of the oral tissues: a comprehensive review for oral healthcare providers*. J Contemp Dent Pract. 2005 Nov 15;6(4):1-16.
231. Seoane Lestón J, Diz Dios P. *Diagnostic clinical aids in oral cancer*. Oral Oncol. 2010 Jun;46(6):418-22.
232. Epstein JB, Gorsky M, Fischer D, Gupta A, Epstein M, Elad S. *A survey of the current approaches to diagnosis and management of oral premalignant lesions*. J Am Dent Assoc. 2007 Dec;138(12):1555-62; quiz 1614.
233. Genden EM, Ferlito A, Silver CE, Takes RP, Suárez C, Owen RP, et al. *Contemporary management of cancer of the oral cavity*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010 Jul;267(7):1001-17.
234. Shah JP, Gil Z. *Current concepts in management of oral cancer--surgery*. Oral Oncol. 2009 Apr-May;45(4-5):394-401.
235. Mazon R, Tao Y, Lusinchi A, Bourhis J. *Current concepts of management in radiotherapy for head and neck squamous-cell cancer*. Oral Oncol. 2009 Apr-May;45(4-5):402-8.
236. Ord RA, Blanchaert RH Jr. *Current management of oral cancer. A multidisciplinary approach*. J Am Dent Assoc 2001 Nov;132 Suppl19S-23S.
237. de Bree R, Rinaldo A, Genden EM, Suárez C, Rodrigo JP, Fagan JJ, et al. *Modern reconstruction techniques for oral and pharyngeal defects after tumor resection*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008 Jan;265(1):1-9.
238. Klug C, Berzaczy D, Voracek M, Millesi W. *Preoperative chemoradiotherapy in the management of oral cancer: a review*. J Craniomaxillofac Surg. 2008 Mar;36(2):5-88.
239. Cohen EE, Baru J, Huo D, Haraf DJ, Crowley M, Witt ME, et al. *Efficacy and safety of treating T4 oral cavity tumors with primary chemoradiotherapy*. Head Neck. 2009 Aug;31(8):1013-21.

240. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med. 2004 May 6;350(19):1937-44.
241. Bernier J, Dommene C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, et al. *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. N Engl J Med. 2004 May 6;350(19):1945-52.
242. Zouhair A, Matzinger O, Azria D, Gaye MP, Ugurluer G, El Hfid M, et al. *[Post-operative radiochemotherapy of the head and neck: Towards new standards?]*. Cancer Radiother. 2010 Jun;14(3):217-21.
243. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. *Oral mucositis*. Oral Oncol. 2010 Jun;46(6):452-6.
244. Cheng KK. *Oral mucositis, dysfunction, and distress in patients undergoing cancer therapy*. J Clin Nurs. 2007 Nov;16(11):2114-21.
245. Scardina GA, Pisano T, Messina P. *Oral mucositis. Review of literature*. N Y State Dent J. 2010. 76(1):34-8.
246. Porock D. *Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework*. Eur J Cancer Care (Engl). 2002. Mar;11(1):33-43.
247. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. *Management of oral mucositis in patients who have cancer*. Dent Clin North Am. 2008 Jan;52(1):61-77, viii.
248. Rodriguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Robles-García M, Pachón-Ibáñez J, González-Padilla D, Gutiérrez-Pérez JL. *Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review*. Int J Oral Maxillofac Surg. 2012 Feb;41(2):225-38.
249. Sonis ST. *Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis*. Oral Oncol. 2009 Dec;45(12):1015-20.
250. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, et al. *Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients*. Cancer. 2004 May 1;100(9 Suppl):1995-2025.
251. Scully C, Sonis S, Diz PD. *Oral mucositis*. Oral Dis. 2006 May;12(3):229-41.
252. Scully C, Epstein J, Sonis S. *Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis*. Head Neck. 2003 Dec;25(12):1057-70.

253. Stokman MA, Spijkervet FK, Burlage FR, Dijkstra PU, Manson WL, de Vries EG, et al. *Oral mucositis and selective elimination of oral flora in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a double-blind randomised clinical trial.* Br J Cancer. 2003 Apr 7;88(7):1012-6.
254. Eilers J, Million R. *Clinical update: prevention and management of oral mucositis in patients with cancer.* Semin Oncol Nurs. 2011 Nov;27(4):e1-16.
255. Stokman MA, Spijkervet FK, Wymenga AN, Burlage FR, Timens W, Roodenburg JL, et al. *Quantification of oral mucositis due to radiotherapy by determining viability and maturation of epithelial cells.* J Oral Pathol Med. 2002 Mar;31(3):153-7.
256. Kostler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. *Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment.* CA Cancer J Clin. 2001 Sep-Oct;51(5):290-315.
257. McGuire DB. *Mucosal tissue injury in cancer therapy. More than muscositis and mouthwash.* Cancer Pract. 2002 Jul-Aug;10(4):179-91.
258. Giles FJ, Rodriguez R, Weisdorf D, Wingard JR, Martin PJ, Fleming TR, et al. *A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, study of iseganan for the reduction of stomatitis in patients receiving stomatotoxic chemotherapy.* Leuk Res. 2004 Jun;28(6):559-65.
259. Leyes Borrajo JL, Garcia VL, Lopez CG, Rodriguez-Nuñez I, Garcia FM, Gallas TM. *Efficacy of chlorhexidine mouthrinses with and without alcohol: a clinical study.* J Periodontol. 2002 Mar;73(3):317-21.
260. Kazemian A, Kamian S, Aghili M, Hashemi FA, Haddad P. *Benzylamine for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancers: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial.* Eur J Cancer Care (Engl). 2009 Mar;18(2):174-8.
261. Barber C, Powell R, Ellis A, Hewett J. *Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs Gelclair: a preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucositis.* Support Care Cancer. 2007 Apr;15(4):427-40.
262. Posten W, Wrone DA, Dover JS, Arndt KA, Silapunt S, Alam M. *Low-level laser therapy for wound healing: mechanism and efficacy.* Dermatol Surg. 2005 Mar;31(3):334-40.
263. Abdollahi M, Radfar M. *A review of drug-induced oral reactions.* J Contemp Dent Pract. 2003 Feb 15;4(1):10-31.

264. Deeming GM, Collingwood J, Pemberton MN. *Methotrexate and oral ulceration*. Br Dent J 2005 Jan 22;198(2):83-5.
265. Schier JG, Hoffman RS, Nelson LS. *Desiccant-induced gastrointestinal burns in a child*. Vet Hum Toxicol. 2002 Dec;44(6): p. 343-4.
266. Kuttan NA, Narayana N, Moghadam BK. *Desquamative stomatitis associated with routine use of oral health care products*. Gen Dent. 2001 Nov-Dec;49(6):596-602.
267. Chakrabarty AK, Mraz S, Geisse JK, Anderson NJ. *Aphthous ulcers associated with imiquimod and the treatment of actinic cheilitis*. J Am Acad Dermatol. 2005 Feb;52(2 Suppl 1):35-7.
268. Vucicevic Boras V, Savage N, Mohamad Zaini Z. *Oral aphthous-like ulceration due to tiotropium bromide*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007 May 1;12(3):E209-10.
269. Abdollahi M, Rahimi R, Radfar M. *Current opinion on drug-induced oral reactions: a comprehensive review*. J Contemp Dent Pract. 2008 Mar 1;9(3):1-15.
270. Bell KA, Perna AG, Hsu S. *Mucositis as a treatment-limiting side effect in the use of capecitabine for the treatment of metastatic breast cancer*. J Am Acad Dermatol. 2001 Nov;45(5):790-1.
271. Yamamoto K, Matsusue Y, Horita S, Minamiguchi M, Komatsu Y, Kirita T. *Nicorandil-induced oral ulceration: report of 3 cases and review of the Japanese literature*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011 Dec;112(6):754-9.
272. Kharazmi M, Sjöqvist K, Rizk M, Warfvinge G. *Oral ulcer associated with alendronate: a case report*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010 Dec;110(6):e11-3.
273. Kharazmi M, Sjöqvist K, Warfvinge G. *Oral ulcers, a little known adverse effect of alendronate: review of the literature*. J Oral Maxillofac Surg. 2012 Apr;70(4):830-6.
274. Bertini F, Costa NC, Brandão AA, Cavalcante AS, Almeida JD. *Ulceration of the oral mucosa induced by antidepressant medication: a case report*. J Med Case Rep. 2009 Nov 3;3:98.
275. Scully C, Felix DH. *Oral medicine--update for the dental practitioner. Mouth ulcers of more serious connotation*. Br Dent J. 2005 Sep 24;199(6):339-43.
276. Gallo Cde B, Mimura MA, Sugaya NN. *Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis*. Clinics (São Paulo). 2009;64(7):645-8.

277. Redwine L, Snow S, Mills P, Irwin M. *Acute psychological stress: effects on chemotaxis and cellular adhesion molecule expression*. Psychosom Med. 2003 Jul-Aug;65(4):598-603.
278. Chiappelli F, Cajulis OS. *Psychobiologic views on stress-related oral ulcers*. Quintessence Int. 2004 Mar;35(3):23-7.
279. Burgan SZ, Sawair FA, Amarin ZO. *Hematologic status in patients with recurrent aphthous stomatitis in Jordan*. Saudi Med J. 2006 Mar;27(3):381-4.
280. Piskin S, Sayan C, Durukan N, Senol M. *Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002 Jan;16(1):66-7.
281. Thongprasom K, Youngnak P, Aneksuk V. *Hematologic abnormalities in recurrent oral ulceration*. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2002 Dec;33(4):872-7.
282. Volkov I, Rudoy I, Abu-Rabia U, Masalha T, Masalha R. *Case report: Recurrent aphthous stomatitis responds to vitamin B12 treatment*. Can Fam Physician. 2005 Jun;51:844-5.
283. Compilato D, Carroccio A, Calvino F, Di Fede G, Campisi G. *Haematological deficiencies in patients with recurrent aphthosis*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010 Jun;24(6):667-73.
284. Volkov I, Rudoy I, Freud T, Sardal G, Naimir S, Peleg R, et al. *Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J Am Board Fam Med. Jan-Feb;2009. 22(1):9-16.
285. McCarty MA, Garton RA, Jorizzo JL. *Complex aphthosis and Behcet's disease*. Dermatol Clin. 2003 Jan;21(1):41-8, vi.
286. Toche PP, Salinas L J, Guzmán M MA, Afani S A, Jadue A N. *[Recurrent oral ulcer: clinical characteristic and differential diagnosis]*. Rev Chilena Infectol. 2007 Jun;24(3):215-9.

9. ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Estratégias terapêuticas para EAR segundo apresentação clínica.....	13
Tabela 2: Critério de <i>International Study Group</i> para diagnóstico de doença de Behçet.....	32
Tabela 3: Apresentações clínicas da doença Celíaca.....	50
Tabela 4: Manifestações orais de doença de Crohn	54
Tabela 5: Fármacos com potencial para originarem úlceras do tipo aftoso.....	68
Tabela 6: Fármacos com potencial para para originarem irritação local da cavidade oral.....	69
Tabela 7: Fármacos com potencial para originarem ulceração oral.....	70
Tabela 8: Estudo de etiologia de úlceras orais recorrentes.....	155
Organograma 1: Algoritmo para o diagnóstico de estomatite aftosa recorrente simples e complexa.....	153

10. ÍNDICE DE IMAGENS

Figura 1: Lesões ulceradas no fundo do vestibulo.....	77
Figura 2: Ortopantomografia da paciente 1.....	77
Figura 3: Lesões ulceradas no lábio inferior.....	79
Figura 4: Lesão ulcerada no lábio inferior.....	79
Figura 5: Ortopantomografia do paciente 2.....	80
Figura 6: Lesões ulceradas na língua.....	82
Figura 7: Lesão ulcerada na região lateral e ventral ao nível do 1/3 médio da língua.....	82
Figura 8: Lesão ulcerada no terço médio da mucosa jugal.....	83
Figura 9: Lesão ulcerada na mucosa alveolar.....	83
Figura 10: Ortopantomografia da paciente 3.....	84
Figura 11: Lesão ulcerada na mucosa alveolar.....	86
Figura 12: Ortopantomografia do paciente 4.....	86
Figura 13: Lesão ulcerada no lábio inferior.....	88
Figura 14: Lesão ulcerada no lábio inferior (vista proximal).....	88
Figura 15: Ortopantomografia do paciente 5.....	89
Figura 16: Lesão ulcerada circular no bordo lateral do terço anterior da língua.....	91
Figura 17: Ortopantomografia do paciente 6.....	91
Figura 18: Lesão ulcerada no 3º quadrante.....	94
Figura 19: Lesão ulcerada no 3º quadrante (vista proximal).....	94
Figura 20: Ortopantomografia da paciente 7.....	95
Figura 21: Úlcera localizada na mucosa alveolar.....	97
Figura 22: Úlcera localizada na mucosa alveolar (vista proximal).....	97
Figura 23: Ortopantomografia da paciente 8.....	98
Figura 24: Lesão ulcerada no lábio inferior.....	100
Figura 25: Lesão ulcerada no lábio inferior (vista proximal).....	100
Figura 26: Ortopantomografia da paciente 9.....	101
Figura 27: Lesão ulcerada no lábio inferior.....	103
Figura 28: Lesão ulcerada no lábio inferior (vista proximal).....	103
Figura 29: Ortopantomografia do paciente 10.....	104
Figura 30: Lesão ulcerada no terço anterior da mucosa jugal.....	106
Figura 31: Ortopantomografia da paciente 11.....	106
Figura 32: Lesão ulcerada no lábio inferior.....	109
Figura 33: Lesão ulcerada no lábio inferior (vista proximal).....	109
Figura 34: Ortopantomografia da paciente 12.....	110

Figura 35: Lesão ulcerada no terço anterior da língua.....	112
Figura 36: Lesão ulcerada na mucosa alveolar vestibular.....	112
Figura 37: Ortopantomografia da paciente 13.....	113
Figura 38: Lesão ulcerada no terço médio da mucosa jugal esquerda.....	115
Figura 39: Ortopantomografia da paciente 14.....	115
Figura 40: Lesão ulcerada no terço anterior do palato duro.....	118
Figura 41: Ortopantomografia da paciente 15.....	118
Figura 42: Lesão ulcerada no terço médio da mucosa jugal esquerda.....	121
Figura 43: Ortopantomografia da paciente 16.....	121
Figura 44: Lesões ulceradas no lábio inferior.....	123
Figura 45: Lesão ulcerada no terço posterior da mucosa jugal esquerda.....	123
Figura 46: Lesão ulcerada no terço posterior da mucosa jugal direita.....	124
Figura 47: Ortopantomografia da paciente 17.....	124
Figura 48: Lesão ulcerada no lábio inferior.....	126
Figura 49: Lesão ulcerada na mucosa alveolar.....	126
Figura 50: Lesão ulcerada na mucosa alveolar do 2º quadrante.....	127
Figura 51: Lesão ulcerada no lábio superior.....	128
Figura 52: Lesão ulcerada no pavimento oral.....	128
Figura 53: Lesão ulcerada no terço anterior da mucosa jugal.....	129
Figura 54: Ortopantomografia da paciente 18.....	130
Figura 55: Lesão ulcerada na mucosa alveolar.....	132
Figura 56: Ortopantomografia da paciente 19.....	132
Figura 57: Lesão ulcerada no triângulo retromolar do 4º quadrante.....	135
Figura 58: Lesão ulcerada no triângulo retromolar do 4º quadrante (vista proximal).....	136
Figura 59: Ortopantomografia do paciente 20.....	136

11. ANEXOS



UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA
CENTRO REGIONAL DAS BEIRAS – PÓLO DE VISEU

QUESTIONÁRIO

O objetivo deste questionário centra-se na recolha de informações da presença, prevalência de lesões ulceradas em pacientes da clínica universitária da Universidade Católica de Viseu. Este instrumento metodológico enquadra-se numa investigação no âmbito da tese de mestrado em Medicina Oral, na Universidade Católica de Viseu, a fim de que seja possível produzir a respetiva dissertação.

Toda a informação contida neste questionário é estritamente confidencial.

Responda com sinceridade, não existem respostas corretas nem incorretas.

A sua opinião importa.

Obrigado pela colaboração

Aluno: _____

Questionário

Assinale com uma cruz (x) a resposta que traduz os seus hábitos sociais e a sua situação médica geral.

Idade: _____

Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐

1. Hábitos Sociais:

1.1. Possui hábitos tabágicos?

_____ Sim

_____ Não

(Caso tenha respondido negativamente avance para a pergunta 1.2)

1.1.1 Quantos cigarros fuma por dia?

_____ /dia

1.2. Possui hábitos alcoólicos?

_____ Sim

_____ Não

2. Antecedentes Médicos Gerais

2.1. Está a tomar algum medicamento?

____ Sim. Qual/Quais? _____

____ Não

2.2. Possui doenças gastrointestinais?

____ Sim

____ Não

(Caso tenha respondido negativamente avance para a pergunta 2.3)

2.2.1.Qual/Quais?

____ Gastrite

____ Refluxo gastro-esofágico

____ Úlcera Gástrica

____ Doença de Crohn

____ Colite ulcerativa

____ Outra. Qual? _____

2.3 Possui alguma doença Infecto-contagiosa?

____ Sim

____ Não

(Caso tenha respondido negativamente avance para a pergunta 2.4.)

2.3.1. Qual/Quais?

____ Infecção por HIV

____ Sífilis

____ Gonorreia

____ Tuberculose

____ Hepatite

____ Outra. Qual? _____

2.4. Possui alguma doença cutânea?

____ Sim

____ Não

(Caso tenha respondido negativamente avance para a pergunta 2.5.)

2.4.1. Qual/Quais?

____ Lúpus eritematoso

____ Líquen Plano

____ Eritema Multiforme

____ Pênfigo

____ Outra. Qual? _____

2.5. Possui alguma doença reumatológica?

_____ Sim

_____ Não

(Caso tenha respondido negativamente avance para a pergunta 2.6.)

2.5.1. Qual/Quais?

_____ Artrite Reumatóide

_____ Osteoartrose

_____ Osteoporose

_____ Outra. Qual? _____

2.6. Sofreu de alguma doença cancerígena?

_____ Sim. Qual a região afetada? _____

_____ Não

2.7. Já foi submetido a radioterapia ou quimioterapia?

_____ Sim

_____ Não

2.8. Realizou análises sanguíneas pela última vez em que data? _____

2.8.1. Foram detetados valores anormais?

_____ Sim. Quais? _____

_____ Não

O questionário terminou. Obrigado pela sua colaboração.



CONSENTIMENTO INFORMADO

“Lesões Ulcerativas da Cavidade Oral e a Importância do Diagnóstico Diferencial - Estudo Observacional”

Eu, Tiago Miguel Monteiro Paiva, aluno do 5º ano do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, venho por este meio comunicar a vossa excelência que farei um estudo de investigação sobre lesões ulcerativas orais, com o objetivo de obter dados relevantes para o desenvolvimento de uma dissertação de mestrado de Medicina Oral, onde será aplicado um questionário e será realizado o exame clínico.

Os dados recolhidos são estritamente confidenciais e serão exclusivamente utilizados pelos investigadores deste projeto sendo o seu nome codificado.

Obrigado pela sua colaboração.

Eu, _____ fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) e autorizo a utilização da informação deste questionário e exame clínico, para o estudo desta investigação.

Viseu, _____ de _____ de 2012

Assinatura do Paciente

Assinatura do Orientador

Assinatura do Aluno